ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

ZWÖLFTER BAND.
MIT 17 TAFELN, 37 ABBILDUNGEN UND 27 CURVEN IM TEXT.

BERLIN 1913.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.





I.

Aus der II. med. Univ.-Klinik (Director: Geh.-Rath Prof. F. Kraus).

Das Thorium X in der Biologie und Pathologie.

Von

Dr. med. **J. Plesch**, Dr. phil., cand. med. **L. Karczag** und Dr. phil. **B. Keetman**.

(Mit 13 Abbildungen im Text.)

I. Physikalischer Theil.

Die Radioactivität des Thoriums wurde bald nach der des Urans im Jahre 1898 entdeckt, und zwar fast gleichzeitig von Schmidt und von Frau Curie. Das Interesse der betheiligten Forscher concentrirte sich jedoch zunächst hauptsächlich auf die Uranverbindungen und -Mineralien, und bald resultirte die Entdeckung und schliesslich die Reindarstellung des Radiums. Es lag nahe, sich zunächst mit diesem Körper und den gleichzeitig entdeckten ebenfalls stark radioactiven Elementen zu beschäftigen; infolgedessen blieben die Kenntnisse von den Umwandlungsprodukten des Thoriums längere Zeit hindurch unvollständig.

a) Das Thorium.

Das Thoriumoxyd ist im Jahre 1828 von Berzelius entdeckt worden. Das Thorium selbst ist gleich dem Uran ein schwach radioactives Element, d. h. es wandelt sich sehr langsam in andere Stoffe um. Eine gegebene Menge Thorium wird erst nach etwa 30 Milliarden Jahren zur Hälfte zerfallen sein. Es werden dabei α-Theilchen (Heliumatome) ausgeschleudert. — Das Thorium gehört seinem chemischen Charakter nach zu den seltenen Erden. In der Industrie spielt das Thoriumoxyd eine wichtige Rolle, da aus ihm die Glühkörper des Auerlichts bestehen. Infolgedessen werden dauernd grosse Mengen von Thoriumverbindungen gewonnen. Als Ausgangsmaterial dient der Monazitsand, welcher durchschnittlich 5 pCt. Thoriumoxyd enthält. Der Rest des Minerals besteht aus Phosphaten anderer seltener Erden, denen nur eine ganz untergeordnete praktische Bedeutung zukommt. Ausserdem enthält der Monazitsand natürlich die radioactiven Umwandlungsproducte des Thoriums. Von diesen soll in Folgendem die Rede sein. Da das Ausgangsmaterial ausserdem stets einen geringen Procentsatz Uran (0,1—0,3 pCt.) enthält, sind auch die Zerfallsproducte dieses Elements vorhanden. Das wichtigste davon ist, wie bereits bekannt, das Radium.

In der folgenden Tabelle ist eine Zusammenstellung der Thoriumproducte gegeben, wie sie nach dem heutigen Stande der Forschung angenommen wird. Halbwerthszeit (Zeit, in der die Hälfte der Substanz



umgewandelt ist) und Strahlung sind gleichzeitig angegeben, bei den α-Theilchen auch die Reichweite in Luft, d. h. die Anzahl Centimeter, die sie zurücklegen, ehe sie ihre Energie vollständig abgegeben haben (durch Erzeugung von Ionen in der Luft).

Tabelle 1.

Name	Strahlung	Reichweite cm	Halbwerthszeit.
Thorium	α	?	ca. 30 Milliarden Jahre. Atomgewicht 232,5.
Mesothorium I . . .	—	—	5,5 Jahre } „Mesothorium“.
Mesothorium II . . .	β, γ	—	6,2 Stdn. } „Mesothorium“.
Radiothorium . . .	α	3,9	2 Jahre.
Thorium X	α	5,7	3,6 Tage.
„ Emanation .	α	?	53 Sek. } „Thorium-Emanation“.
„ A	α	?	0,14 „ } „Thorium-Emanation“.
„ B	β, γ	—	10,2 Stunden
35 pCt. ↙ ↘ 65 pCt.			
Thorium C_1	—	4,8	55 Min.
↓ Thorium C′	(?)	—	55 „
↓ Thorium C_2	α	8,6	ca. $\frac{1}{1\,000\,000\,000\,000}$ Sek.
Thorium D ↓	β, γ	—	3,1 Min.

(Klammern rechts: Thorium B bis Thorium D: „Activ. Niederschlag“; Thorium X bis Thorium D: Active Bestandteile d. therapeut. verwandt. „Thorium X“.)

b) Das Mesothorium.

Das erste Zerfallsproduct des Thoriums ist das Mesothorium. Es wurde 1907 von Hahn entdeckt und im Laufe der letzten Jahre genauer von ihm erforscht. Zunächst konnte er seine Complexität nachweisen und zeigte, dass die β- und γ-Strahlung des Mesothoriums von einem kurzlebigen Element herrührt, welches zuvor naturgemäss übersehen wurde. Hahn hat auch als Erster die Gewinnung des Mesothoriums aus dem Monazitstand ermöglicht und die Eigenschaften der daraus dargestellten sehr hochactiven Substanz beschrieben. In chemischer Hinsicht ähnelt das Mesothorium I anscheinend vollkommen dem Radium. Eine Trennung beider Substanzen ist bisher unmöglich gewesen. Da der Monazitsand, wie oben erwähnt, Uran und Radium enthält, besitzen auch die aus diesem Erz hergestellten Mesothorium-Präparate einen gewissen Procentsatz Radium. Die β- und γ-Strahlung rührt indessen der Hauptsache nach vom Mesothorium (d. h. vom Mesothorium II) her. Diese Strahlen sind etwas weniger durchdringend als die gleichnamigen Strahlen des Radiums (bzw. Radium C), namentlich die β-Strahlung, so dass Präparate, die in ihrer γ-Activität mit Radium-Präparaten übereinstimmen, eine stärkere Oberflächenwirkung entfalten. Das Mesothorium hat sich bereits in vielen Fällen als locales Bestrahlungsmittel bewährt; seine Anwendbarkeit an Stelle des Radiums bei allen äusseren Applicationen ist wohl allgemein anerkannt. Bei längerer Bestrahlung mit Mesothorium-Präparaten ist eine sorgfältige Filtrirung der Strahlen nothwendig, da die z. Th. sehr weichen β-Strahlen sonst starke Hautschädigungen veranlassen können.

c) Das Radiothorium.

Aus dem Mesothorium II bildet sich das Radiothorium. Es ist bereits im Jahre 1905 von Hahn entdeckt worden. In chemischer Beziehung ist es dem Thorium ausserordentlich ähnlich. Daraus geht hervor, dass es unmöglich ist, das im Monazitsand vorhandene Radiothorium in concentrirter Form zu gewinnen; es geht bei allen chemischen Operationen mit dem Thorium, also in die Glühkörper. — Dagegen ist man zur Gewinnung des Radiothoriums auf einen anderen Weg angewiesen, nämlich auf die Abscheidung aus altem Mesothorium, in dem sich das Radiothorium im Laufe der Zeit angesammelt hat. — Das Radiothorium sendet bei seinem Zerfall α-Strahlen aus, denen jedoch keine besondere Bedeutung zukommt. Seine wichtigste Eigenschaft ist die Production des nachfolgenden Elementes, des Thorium X.

d) Das Thorium X.

Unter den Zerfallsproducten des Thoriums nimmt das Thorium X aus 2 Gründen ein besonderes Interesse in Anspruch, 1. weil aus ihm eine Anzahl kurzlebiger Elemente entsteht, deren Radioactivität sich zu der Eigenstrahlung des Thorium X addirt; 2. weil es selbst so schnell zerfällt, dass es sich dauernd erzeugen lässt und einen biologischen Effect erzeugt, der nur bestimmte Zeit wirksam ist. Die kurze Lebensdauer des Thorium X bringt es auch mit sich, dass selbst ausserordentlich hohe Activitäten dieser Substanz an solch minimale Gewichtsmengen gebunden sind, dass Vergiftungserscheinungen im chemischen Sinne niemals eintreten können. Während z. B. zur Erzeugung einer Activität von 1 Million Mache-Einheiten eine Menge von etwa 0,5 mg Radiumbromid erforderlich ist, genügt beim Thorium X ungefähr $\frac{1}{100\,000}$ mg, um die gleiche Activität hervorzurufen.

Das Thorium X ist bereits im Jahre 1902 von Rutherford und Soddy aufgefunden worden. Seine Entdeckung, die bald auf die der Thorium-Emanation folgte, gab den Entdeckern den Anstoss zu der äusserst fruchtbaren Hypothese vom Zerfall der radioactiven Atome, so dass dieser Substanz auch eine besondere historische Bedeutung zukommt. Inzwischen nahm die physikalische Erforschung und bald die therapeutische Anwendung des Radiums bei Weitem das Hauptinteresse in Anspruch, und erst jetzt, ein Jahrzehnt nach seiner Entdeckung, beginnt das Thorium X eine ähnliche Bedeutung für die Behandlung innerer Krankheiten einzunehmen.

Dazu war allerdings zunächst eine erheblich verbesserte Kenntniss seiner Muttersubstanzen erforderlich. Diese wurde gegeben durch die Entdeckungen des Radiothoriums und Mesothoriums durch Hahn. Aber selbst nach der Auffindung bzw. Herstellung dieser Ausgangsmaterialien sind noch viele Jahre vergangen, ehe man an die Ausnutzung des Thorium X dachte. Die Versuche, die der eine von uns im Laboratorium der Auer-Gesellschaft ausführte, hatten zum Ziel, das Thorium X in möglichst reiner Form in Lösung zu gewinnen und für therapeutische



Zwecke verwendbar zu machen. Nach Ueberwindung vieler Schwierigkeiten ist die Lösung dieser Aufgabe gelungen.

In theoretischer Hinsicht nimmt das Thorium X einen analogen Platz in der Thorium-Reihe ein, wie das Radium in der Uran-Reihe. Beide Elemente sind in ihren chemischen Eigenschaften einander sehr ähnlich, ebenso wie auch ihre Muttersubstanzen, Radiothorium bzw. Jonium, und die nachfolgenden Producte, die Emanationen, unter einander sehr ähnlich sind. Die Glieder der beiden Reihen unterscheiden sich, soweit wir bisher wissen, lediglich durch verschiedene Umwandlungsgeschwindigkeiten, und zwar besitzen die Zerfallsproducte des Urans eine bedeutend längere Lebensdauer, als die Thorium-Producte, wie folgende Tabelle zeigt:

Tabelle 2.

Name	Strahlung	Halbwerthszeit	Name	Strahlung	Halbwerthszeit	Chemisches Verhalten.
Jonium . .	α	ca. 100000 Jahre (?)	Radio-Thorium	α	2 Jahre	Genau wie Thorium.
Radium . .	α (β)	1800 J.	Thorium X	α (β)	3,6 Tage	Homologe des Bariums.
Radium-Emanation	α	3,8 Tage	Thorium-Emanation	α	53 Sek.	Hochmoleculare Edelgase.
Radium A	α	3 Min.	Thorium A	α	0,14 „	?

Eine ähnliche Gruppe findet sich in der Umwandlungsreihe des Actiniums.

e) Die Thorium-Emanation und Thorium A.

Aus dem Thorium X bildet sich andauernd die Thorium-Emanation, die sich von allen bisher erwähnten Elementen durch ihre gasförmige Natur und ihre kurze Lebensdauer unterscheidet. Aus ihr geht noch ein weit kurzlebigeres Product hervor, das feste Thorium A, welches erst in neuester Zeit von der Emanation getrennt werden konnte. In der Praxis ist anzunehmen, dass das Thorium A sich stets mit der Emanation im Gleichgewicht befindet, eben wegen seiner kurzen Lebensdauer. Es geht daraus hervor, dass diese beiden Producte, die man kurzweg zusammen als „Thorium-Emanation“ bezeichnen kann, doppelt so viel α-Theilchen aussenden, wie das Thorium X, welches die Emanation liefert. Daraus erklärt sich die hohe Activität der Thorium-Emanation.

f) Das Thorium B bis D.

Die Analogie zwischen der Uran- und der Thorium-Reihe ist hiermit, wie es scheint, erschöpft. Die Producte Radium B bis F verhalten sich durchaus anders wie die Elemente Thorium B bis D. — Lässt man die Thorium-Emanation in einem geschlossenen Gefäss zerfallen, so setzt sich das verhältnissmässig langlebige Thorium B an den Wänden ab. Dies Product ist nur schwach activ, da es keine α-Strahlen aussendet. Allmählich wächst aber seine Activität an durch Nachbildung der verschiedenen Producte Thorium C. Unsere Kenntniss über diese letzteren Elemente ist in jüngster Zeit sehr vervollständigt worden. Es hat



äusserst mühseliger und schwierig zu deutender Versuche bedurft, um die hier bestehenden sehr interessanten Verhältnisse aufzuklären. Während alle bisherigen Elemente bei ihrem Zerfall je ein neues Product bilden, lässt das Thorium B deren 2 verschiedene entstehen, und zwar so, dass von je 100 Atomen Thorium B sich 65 Atome in Thorium C', die übrigen 35 sich in Thorium C_1 umwandeln. Auffallend ist ferner, dass diese beiden Producte, die sich in ihren Strahlungen und ihren weiteren Zerfallsproducten durchaus unterscheiden, die gleiche Lebensdauer besitzen. Dies hat natürlich die Auffindung derselben sehr erschwert. Eine ähnliche Verzweigung eines radioactiven Stammbaumes hat man bereits beim Uran entdeckt, bei dem die Hauptmenge zu Uran X — Jonium — Radium u. s. w. zerfällt, während ein geringer Bruchtheil sich in Actinium umwandelt. Auch das Radium C zerfällt nach 2 Richtungen hin, der grössten Hauptmenge nach zu Radium D, der Rest zu einem ganz kurzlebigen β-strahlenden Product.

g) Gesammtwirkung der Bestandtheile des Thorium X.

Ein Blick auf die Tabelle 1 lehrt, dass das Thorium X zusammen mit seinen sämmtlichen Zerfallsprodukten bei weitem den grössten radioactiven Antheil der gesammten Thorium-Reihe in sich birgt. Es enthält eine Kette von 4α- und $3\beta + \gamma$-Strahlern; unter ihnen befindet sich das Thorium C_2, dessen α-Theilchen die grösste bisher bekannte Reichweite von 8,6 cm besitzen. Durch die intensive Energie-Abgabe dieser kurzlebigen Elemente erklären sich wohl die gefundenen biologischen Effekte.

h) Die Bestimmung des Thorium X.

Eine genaue Messung der radioactiven Elemente lässt sich nur auf elektrischem Wege ermöglichen. Die gebräuchlichen Methoden beruhen sämmtlich auf der Vergrösserung der Leitfähigkeit der Luft durch die einzelnen Strahlengruppen. Man benutzt zur Messung dieser Leitfähigkeit verschiedene Anordnungen, je nachdem, ob man α, β oder γ-Strahlen bestimmen will und ob es sich um starke oder schwache Activitäten handelt. In jedem Falle sind die Stromstärken, die hier in Betracht kommen, ausserordentlich gering.

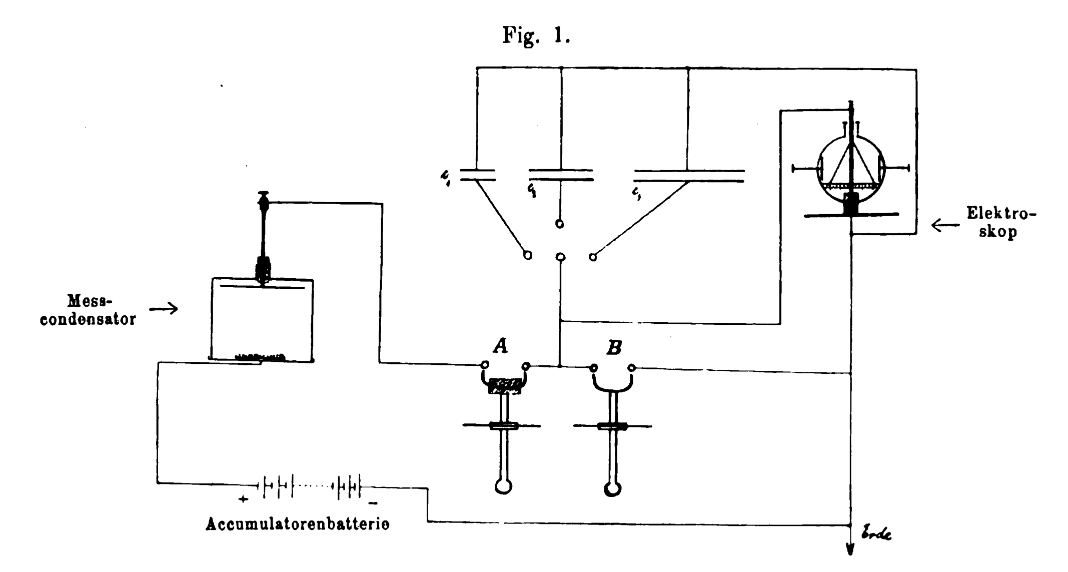
Zur Messung des Thorium *X* bestimmt man am zweckmässigsten die Ionisation, die durch die α-Strahlen verursacht wird. Hieran betheiligen sich ausser dem Thorium X selbst hauptsächlich nur die Emanation und das ganz kurzlebige Thorium A, während die nachfolgenden Producte zunächst nur eine untergeordnete Rolle spielen. Man verfährt am besten in der Weise, dass man eine abgemessene bezw. abgewogene Probe der Thorium X-Lösung in einem flachen Aluminiumschälchen ohne Rand gleichmässig vertheilt und langsam zur Trockne verdampft, ohne dass die Flüssigkeit ins Kochen geräth. Das Thorium X bleibt dann als fest haftender Ueberzug auf dem Aluminium zurück. Zur Messung stellt man das Schälchen in den Elster-Geitel'schen Universalapparat, dessen Zerstreuungsstab bis zu einem Abstande von etwa 2 cm vom Boden reicht. Die Emanation sammelt sich dann im Raume an, und



nach etwa 6 Minuten erreicht die Activität einen Endwerth, der sich einige Zeit hindurch constant hält, da das langlebige, nicht α-strahlende Thorium B und die sich sehr langsam bildenden Producte Thorium C keinen merklichen Einfluss ausüben, wenn man das Schälchen nicht ungewöhnlich lange in der Kanne lässt. Hierdurch unterscheidet sich die Messung des Thorium X vortheilhaft von der der Radium-Emanation, bei welcher erst nach etwa 3 Stunden ein constanter und wohl definirter Endwerth erreicht wird.

Der Universalapparat hat den Mangel, dass man ihn nur zur Messung von sehr geringen Activitäten benutzen kann. Hat man einmal ein zu starkes Präparat hineingebracht, so ist der Messbereich für einige Zeit auch nach unten hin beschränkt, da die langlebigen Zerfallsproducte, deren Activität in den ersten Stunden zunimmt, eine genaue Messung schwacher Activitäten unmöglich machen. Man ist daher genöthigt, zu

Fig. 1.



weit complicirteren Anordnungen zu greifen, wenn man dauernd mit starken Präparaten zu arbeiten hat. Man bedarf zunächst höherer Spannungen (600—2000 Volt), um bei den starken Ionisationen möglichst vollkommenen Sättigungsstrom zu erzielen. Als Stromquelle kommen dabei ausschliesslich Batterien von kleinen Accumulatoren in Betracht. Als Messinstrumente verwendet man in physikalischen Laboratorien gewöhnlich Quadranten-Elektrometer, doch ist die Aufstellung und Bedienung dieser Apparate wegen ihrer grossen Empfindlichkeit — die für die vorliegenden Zwecke übrigens gar nicht angebracht ist — mit Schwierigkeiten verknüpft. Es empfiehlt sich daher, an ihrer Stelle ein in Volt geaichtes Elster-Geitel'sches Elektroskop oder ein Wulf-sches Elektrometer anzuwenden, wie der eine von uns schon in seiner Dissertation[1]) beschrieben hat (vergl. Fig. 1).

1) Keetman, Ueber die Auffindung des Ioniums, einer neuen radioactiven Erde in Uranerzen. Berlin 1909.



Zur Ausführung einer Messung bringt man die Aluminiumschale, die das Thorium X enthält, in den Messcondensator und hält die Schalter A und B geschlossen. Nach Verlauf von etwa 6—10 Minuten (siehe oben!) unterbricht man die Verbindung bei B zu einem bestimmten Zeitpunkt, der mit einer Stoppuhr fixiert wird. Das Elektroskop und die mit ihm verbundenen Leiter laden sich dann um so schneller auf, je stärker das Präparat ist. Haben die Blättchen des Elektroskops einen gut ablesbaren Werth erreicht, so unterbricht man die Verbindung bei A und arretirt gleichzeitig die Uhr. Die Stellung der Blättchen liest man dann ab und berechnet die Anzahl elektrostatischer Einheiten nach folgender Formel:

$$J = 3{,}33 \frac{\text{Volt} \times \text{Capacität}}{1000 \times \text{Secunden}}$$

Die Capacität der Apparatur muss nach einer der bekannten Methoden, am besten durch Parallelschalten eines Condensators von bekannter Capacität, bestimmt werden. Erfolgt die Aufladung zu schnell, so schaltet man noch bekannte Capacitäten hinzu (c_1, c_2 und c_3 in der Figur).

Es sei noch erwähnt, dass sämmtliche mit dem Elektroskop verbundenen Leitungen elektrostatisch geschützt sein müssen. Man umgiebt zu diesem Zwecke die Verbindungsdrähte mit geerdeten Messingröhren von etwa 15 mm Durchmesser und füllt den Zwischenraum mit Paraffin aus.

Mit einer solchen Anordnung lassen sich leicht Activitäten von einigen hundert bis etwa 30 elektrostatische Einheiten messen. Für noch höhere Stromstärken empfiehlt sich aber diese Methode nicht, weil die Beschaffung grosser geaichter Capacitäten, die vorzüglich isoliren müssen, schwierig ist.

Man schaltet dann zwischen Messcondensator und Erde ein empfindliches Spiegelgalvanometer ein, an dem man direct die Stromstärke ablesen kann. Die Aichung geschieht sehr einfach mit Hülfe eines Accumulators und eines Widerstandsatzes. Zur Umrechnung braucht man nur zu wissen, dass 1 elektrostatische Einheit $= 3{,}33 \,.\, 10^{-10}$ Ampère ist.

Dies ist die einfachste Messmethode. Die Schwierigkeiten mangelnder Isolation, starken Emanationsgehaltes der Zimmerluft sowie die häufig ungenauen Bestimmungen der Capacitäten fallen bei dieser Messungsart weg. Sie ist daher den elektrostatischen Auflademethoden vorzuziehen, falls die zu messenden Activitäten beträchtlich sind.

Die Messungen, die man bei Benutzung der beschriebenen Anordnung mit verschiedenen Proben eine Thorium X-Lösung erhält, stimmen bis auf einige Procente unter einander überein. In der umstehenden Tabelle 3 ist eine solche Messungsreihe zusammengestellt. Die gefundenen Activitäten sind angegeben in elektrostatischen Einheiten (1 elektrostatische Einheit = 1000 M.-E.).

Für die praktische Anwendung des Thorium X dürfte die Genauigkeit der Dosierung also vollkommen genügen.

An Stelle der α-Strahlen des Thorium X und der Emanation kann man, wenn es sich um sehr starke Präparate handelt, unter gewissen Bedingungen die γ-Strahlen des Thorium D zur Messung bringen und daraus einen Rückschluss auf die Menge des Thorium X ziehen. Dazu



Tabelle 3.

No.	Ausschlag am Galvanometer mm	Sättigungssstrom in elektrostat. Einheiten	Prozente des Mittelwerthes.
1	51,8	44,0	99,5
2	51,8	44,0	99,5
3	51,0	43,4	98,1
4	52,5	44,6	101
5	52,0	44,2	100
6	53,3	45,2	102,5
		Mittelwerth: 44,2	

ist erforderlich, dass das betreffende Präparat nach der Herstellung mindestens 2 Tage luftdicht verschlossen aufbewahrt und dann erst gemessen wird. Wird die Messung zu einem früheren Zeitpunkt vorgenommen oder hat die Thorium-Emanation während der Aufbewahrung Gelegenheit zum Entweichen, so befindet sich das Thorium D nicht im Gleichgewicht mit Thorium X, und die Messresultate fallen zu niedrig aus. Aber selbst bei Beachtung dieser Vorsichtsmaassregeln kann diese Bestimmungsmethode zunächst nur zu vergleichenden Messungen dienen; eine Umrechnung auf elektrostatische oder Mache-Einheiten ist nicht möglich, so lange nicht das Verhältniss der α- zur γ-Activität mit genügender Genauigkeit bestimmt ist. Jedenfalls ist es unzulässig, den für das Radium feststehenden Umrechnungsfactor in Ansatz zu bringen, da die Anzahl der von den Producten Thorium X bis Thorium D ausgesandten α-Theilchen jedenfalls anders ist als bei der Radium-Emanation. Ausserdem giebt es selbst für Radium 2 verschiedene Factoren, von denen der eine mehr als 3 Mal so hoch wie der andere ist, je nachdem man die Emanation allein oder mit den Producten Radium A und Radium C zur Anrechnung bringt. Die exacte experimentelle Bestimmung dieses Factors beim Thorium X muss daher abgewartet werden, ehe von einer γ-Messung auf die vorhandene α-Activität geschlossen wird. Unsere vorläufigen Messungen haben ergeben, dass ein Thorium X-Präparat, welches im Gleichgewicht mit seinen Zerfallsproducten[1]) eine γ-Activität gleich der von 1 mg $RaBr_2$ besitzt, eine α-Strahlung von etwa 2,7 Millionen M.-E. ohne Hinzurechnung, etwa 3,5 Millionen mit Hinzurechnung der Zerfallsproducte entwickelt. — Indessen wäre es verfrüht, auf Grund dieser nur bedingt als richtig anzusehenden Zahlen das Thorium X nach der γ-Strahlenmessung zu dosiren, ganz abgesehen davon, dass es vom ökonomischen Standpunkt aus sehr unzweckmässig sein würde, das kurzlebige, werthvolle Präparat vor der Anwendung 2 Tage abklingen zu lassen, wodurch $^1/_3$ verloren gehen würde[2]).

1) Also frühestens nach 2 Tagen.

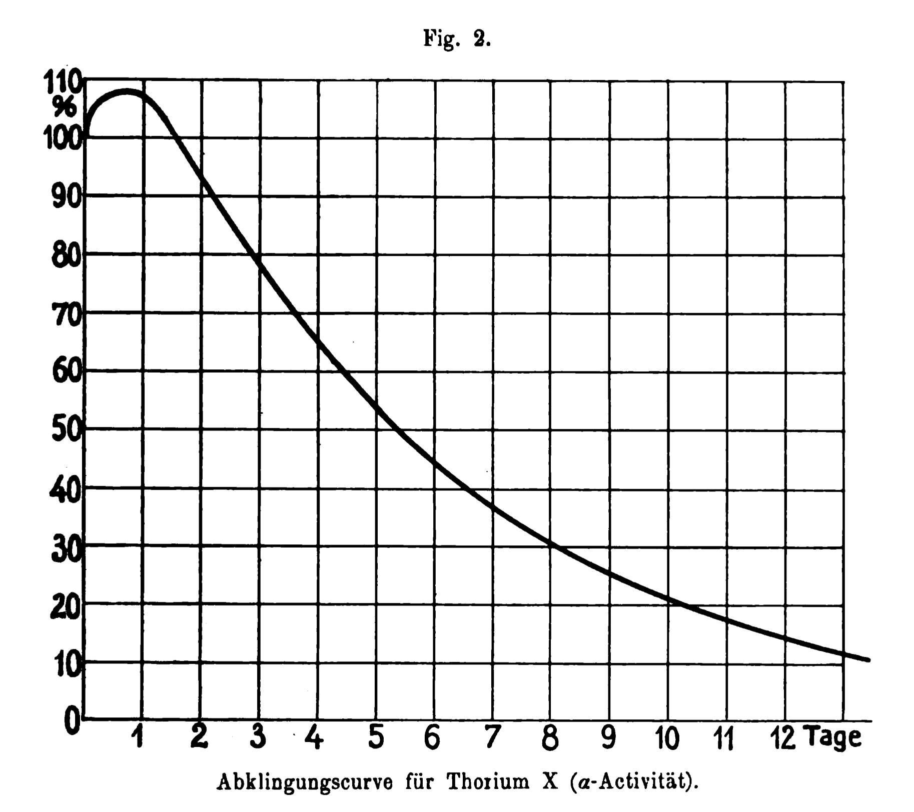
2) Vergl. auch B. Keetman und M. Mayer, Zur Messung und Dosirung des Thorium X. Berliner klin. Wochenschr. 1912. S. 1275.



Die Aenderung der α- und der γ-Activität mit der Zeit ist aus den beiden Curven zu ersehen (Fig. 2 und 3).

Unter gewissen Verhältnissen leistet dagegen die Messung der γ-Strahlung sehr gute Dienste, nämlich dann, wenn es sich um die Bestimmung von Präparaten handelt, in denen das Thorium X mit grossen Mengen inactiver Substanzen vermischt ist, z. B. bei Untersuchungen über die Vertheilung des Thorium X im Thierkörper. Misst man die Strahlung der einzelnen Organe, nachdem man sie 2 Tage lang in luftdicht verkitteten Glasbehältern aufbewahrt hat, so ist damit das Vertheilungsverhältniss gegeben. Mit Hilfe der α-Strahlenmethode liessen sich diese Bestimmungen nicht ausführen, weil die einzelnen Organe

Fig. 2.



Abklingungscurve für Thorium X (α-Activität).

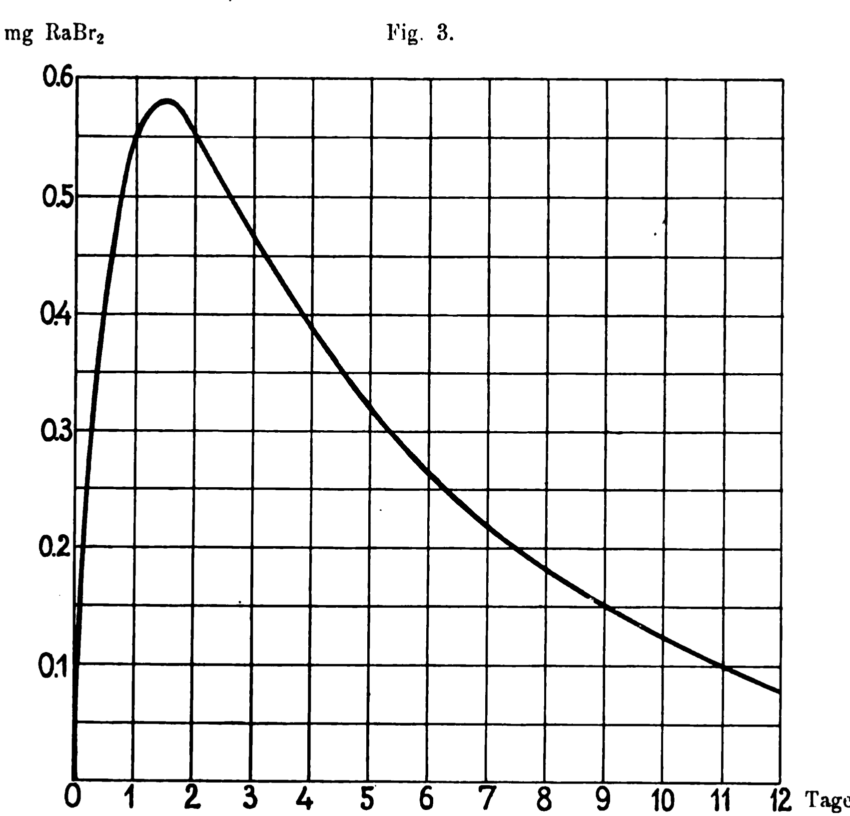
verschieden grosse und unberechenbare Mengen der Emanation absorbiren würden. Wird die γ-Strahlung bereits möglichst kurze Zeit nach der Zerlegung des Thieres vorgenommen, so kann man auch die Vertheilung der Producte Thorium B bis Thorium D feststellen. Bei der Berechnung ist dabei zu berücksichtigen, dass das in den Organen vorhandene Thorium X — dessen Menge sich aus der nach 2 Tagen stattfindenden 2. Messung ergiebt — in der Zeit zwischen dem Tode und der ersten Messung eine bestimmte Menge Thorium B bis Thorium D erzeugt, welche von dem gemessenen 1. Werth subtrahirt werden muss. Der verbleibende Rest ist mit einem Factor zu multipliciren, der sich aus der bekannten Zerfallsgeschwindigkeit des Thorium B und der seit dem Tode des Thieres vergangenen Zeit ergiebt.



Die Formeln für die Berechnung des Thorium X einerseits und Thorium B—D andererseits sind folgende:

Jt_1 γ-Activität zur Zeit t_1 (Resultat der ersten Messung),
Jt_2 γ-Activität zur Zeit t_2 (Resultat der zweiten Messung),
t_1 Zeit zwischen dem Tode und der ersten Messung,
t_2 Zeit zwischen dem Tode und der zweiten Messung,
Jo_X zurückgerechnete Anfangsactivität des Thorium X im Augenblick des Todes,
Jo_B zurückgerechnete Anfangsactivität des Thorium B—D im Augenblick des Todes,

Fig. 3.



2200 elektrostat. Einheiten Anfangsactivität. Abklingung der γ-Activität.

λ_X Zerfallsconstante des Thorium X pro Secunde ($2{,}2 \cdot 10^{-6}$),
λ_B Zerfallsconstante des Thorium B pro Secunde ($1{,}8 \cdot 10^{-5}$).

Formel für die Berechnung der Anfangsactivität des Thorium X:

$$Jo_X = Jt_2 \cdot e^{\lambda_X t_2}.$$

Formel für die Berechnung der Anfangsactivität des Thorium B—D:

$$Jo_B = \left[Jt_1 - Jo_X \left(1 - \frac{1}{e^{\lambda_B t_1}}\right) \right] e^{\lambda_B t_1}.$$

Die relativen Werthe, die sich bei den einzelnen Organen ergeben haben, sind bereits mitgetheilt worden.



Die Apparatur, deren wir uns bei der Messung der γ-Strahlen bedienten, musste dem hier vorliegenden besonderen Zweck angepasst sein. Bei der bisher gebräuchlichen Methode, bei der die radioactiven Körper sich ausserhalb eines mit Blei umgebenden Elektroskopes befinden, ist nämlich erforderlich, dass die zu messende Substanz einen sehr kleinen Raum einnimmt, also möglichst punktförmig ist. Kann diese Bedingung nicht erfüllt werden, so kann man sich dadurch helfen, dass man die Substanz in eine möglichst grosse Entfernung vom Messinstrument bringt. Dies ist aber wiederum nur dann angängig, wenn die Substanz sehr stark activ ist, d. h. selbst in grosser Entfernung noch einen gut messbaren Effect im Elektroskop hervorruft. Bei dem hier vorliegenden Fall konnte höchstens die einigen Zehntel Milligramm Radium entsprechende γ-Activität auf ausgedehnte Substanzmengen vertheilt zur Wirkung kommen. Da die Intensität der Wirkung mit dem Quadrat der Entfernung abnimmt, ist ersichtlich, dass hier eine besondere Anordnung erforderlich war, bei der einerseits die grosse Substanzmenge nicht sehr störend war, andererseits die schwache γ-Strahlung in möglichst vollkommener Weise nutzbar gemacht wurde. Beides wurde erreicht durch Verlegung der Strahlungsquelle in das Innere einer Kugel. Während bei der oben beschriebenen Methode stets nur ein kleiner Winkel der sich nach allen Seiten gleichmässig ausbreitenden Strahlung zur Geltung kommt, werden bei dieser Anordnung nahezu sämtliche γ-Strahlen ausgenutzt. Die verhältnissmässig grosse Ausdehnung der Substanz bedingt, wie besondere Versuche zeigten, bei den Messungen nur einen geringen Fehler, dessen Grösse bestimmt und in Anrechnung gebracht werden konnte.

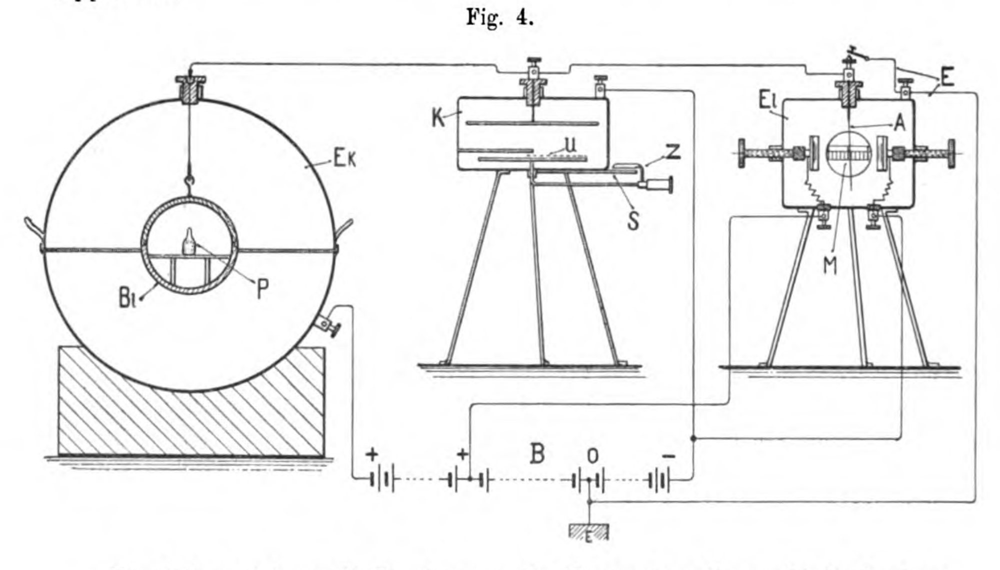
Dieser Kugelcondensator ist bereits vor einigen Jahren von Wiener Forschern zur genauen Messung von starken Radiumpräparaten benutzt worden. Er besteht (Fig. 4) im Wesentlichen aus 2 eisernen Halbkugeln (Ek) von 40 cm ⊖ und 2 Halbkugeln aus 3 bis 4 mm starkem Blei, 20 cm ⊖ (Bl). An der unteren Bleihalbkugel sind 3 Stahldrähte befestigt. Der zu messende Körper (P) wird möglichst in den Mittelpunkt der unteren Bleihalbkugel gelegt (auf eine Scheibe von Pappe), dann die gut passende obere Bleihalbkugel aufgelegt und die Drähte an einem geeigneten Messinghaken befestigt. Dieser wird sodann an den Hartgummistopfen der oberen Eisenhalbkugel gehängt und das Ganze mit der schwebenden Bleikugel auf die feststehende untere Eisenhalbkugel gesetzt. Der äussere Eisenmantel wird mit einer Accumulatorenbatterie (B) von genügender Spannung verbunden.

Da die γ-Strahlen die Bleikugel durchdringen und die umgebende Luft jonisiren, fliesst ein Strom zur Bleikugel über und kann von dort abgeleitet und gemessen werden. Zu diesem Zweck bedient man sich am besten einer Compensationsmethode, wie sie zuerst von Allen beschrieben worden ist. Man compensirt dabei den vom Kugelcondensator kommenden Strom durch einen entgegengesetzt gerichteten Strom, den man so lange regulirt, bis er dem zu messenden Strom gleich ist. Diese Gleichheit erkennt man daran, dass ein mit dem System verbundenes empfindliches Elektrometer (El), etwa ein Elster-Geitel'sches Einfadenelektrometer, keine Aufladung mehr anzeigt. Den entgegengesetzten

Strom erhält man dadurch, dass man eine mit Uranoxyd bedeckte drehbare Metallplatte (U), die sich im Inneren einer aufgeladenen Jonisirungskammer (k) befindet, zu einem mehr oder weniger grossen Theil von einer nicht activen Platte bedecken lässt und die jeweilige Stellung der activen Scheibe an einer Kreistheilung (Z) abliest. Je grösser die Uranoberfläche ist, die ihre α-Strahlen ungehindert in die Luft eintreten lassen kann, um so stärker ist der Strom, der auf die im Compensator (K) isolirt angebrachte obere Messingplatte übertreten kann. Verbindet man die Bleikugel mit der isolirten Messingplatte und dem Elektrometer (durch elektrostatisch geschützte Leitungen), so zeigt das Instrument (bei Aufhebung der Erdung E) durch die Richtung seines Ausschlages an, ob die Uranoberfläche zu gross oder zu klein ist. Der Apparat wird empirisch geaicht, indem man ein Radiumpräparat von bekannter Stärke in die Bleikugel legt.

Nachstehende Abbildung 4 zeigt schematisch die Construction des Apparates.

Fig. 4.



Handelt es sich um die Bestimmung der Emanation, die von Radiothorium enthaltenden Inhalirapparaten abgegeben wird, so bedient man sich derselben Apparate, wie sie oben beschrieben sind, nur muss die Messkanne mit zwei Zuleitungsröhren am oberen und unteren Ende versehen sein (wie es beim Elster-Geitel'schen Universalapparat der Fall ist). Bei den starken Activitäten, um die es sich hier meist handelt, ist die Messung mit Hülfe des Galvanometers am vortheilhaftesten. Man verfährt folgendermaassen: Das untere Ansatzrohr der Kanne wird mit einem einfachen Gummihandgebläse verbunden, dessen Ansaugestutzen an den Inhalirapparat angeschlossen ist. Diese Anordnung lässt man etwa 6 bis 10 Minuten stehen, schaltet den Stromkreis ein und treibt nun mit Hülfe des Gebläses die angesammelte Emanation in die Kanne. Die abgelesene Activität entspricht dem Gleichgewichtswerth. Um die von demselben Apparat pro Secunde erzeugte Emanationsmenge zu berechnen, wird der gemessene Werth mit der secundlichen Zerfallsconstante der

Emanation, also mit 0,0131, multiplicirt. Selbstverständlich misst man bei allen Bestimmungen der α-Activität zugleich mit der Emanation auch das ganz kurzlebige Thorium A.

Die Schwierigkeiten in der Gewinnung des Thorium X bringen es mit sich, dass die Präparate Thorium und Radiothorium enthalten können, wenn die Herstellung nicht mit besonderer Sorgfalt vorgenommen wird.

Thoriumsalze sind, rein chemisch genommen, sehr starke Gifte. Nach Versuchen von Czerny sterben Kaninchen nach intravenöser Injection von 0,1 g Thoriumnitrat innerhalb einiger Secunden unter Krämpfen. Die Anwesenheit von Radiothorium kann aber noch auf andere Weise bedenkliche Folge haben, nämlich für den Fall, dass es sich im Körper ansammelt, wie dies für Radium, Thorium X und Thorium B—D bereits bewiesen ist. In diesem Falle speichert sich im Körper ein α-strahlendes, sehr langlebiges Depot auf, welches fortgesetzt neue Mengen Thorium X bis Thorium D nachbildet, welche ebenfalls nur zum kleinen Theil ausgeschieden werden. Je nach dem Organ, welches eine besondere Affinität für das Radiothorium besitzt, können durch diese dauernd wirkende Activität gegebenenfalls gefährliche Schädigungen verursacht werden. So lange man also über die Ausscheidung des Radiothoriums aus dem Körper nichts Bestimmtes weiss, empfiehlt es sich, nur garantirt radiothoriumfreie Thorium X-Präparate zu verwenden. Eine derartige Verunreinigung erkennt man in der Weise, dass man die (α- oder γ-)Activität eines Thorium X-Präparates längere Zeit hindurch verfolgt und die Logarithmen der gefundenen Werthe in einer Curve zusammenstellt. Beim Verbinden der einzelnen Punkte muss sich dann eine gerade Linie ergeben. Liegen die späteren Werthe zu hoch, so ist Radiothorium vorhanden.

Betrachtet man die auffallenden, interessanten Effecte des Thorium X, so drängt sich die Frage auf, ob die gleichen Wirkungen wohl auch durch Anwendung des Radiums und seiner Zerfallsproducte hervorgerufen werden könnten. Derartige Versuche sind bis jetzt noch nicht angestellt worden; es lässt sich jedoch aus theoretischen Gründen voraussagen, dass das Radium sich wohl in einigen Fällen als brauchbar erweisen kann, in anderen dagegen nicht, namentlich nicht bei der Leukämie. Es kommt nämlich nicht allein auf die vorhandene Radioactivität an — die ja von Radium und seinen Produkten in der gleichen Stärke erzeugt werden könnte wie vom Thorium X —, sondern auch darauf, wie sich die active Substanz im Körper verhält. Von der Radiumemanation ist nun längst bekannt, dass sie bereits geringe Zeit nach der Einführung den Körper durch die Lungen verlässt, und dass ihre kurzlebigen wirksamen Zerfallproducte Radium A—C in der gleichen Zeit verschwinden. Die Wirkung der Radiumemanation kann daher nur von ganz kurzer Dauer sein. Durch die von uns an den einzelnen Organen ausgeführten Messungen ist aber bekannt geworden, dass das Thorium X — ganz im Gegensatz zur Radiumemanation — zum grössten Theil sich im Knochenmark absetzt und dort auf die blutbildenden Organe so lange einwirkt, wie es seiner Lebensdauer entspricht. Um einen derartig dauernden Effect im Knochenmark mit Hülfe von Radium zu erreichen, müsste man dem

Körper ein entsprechendes Quantum Radiumsalz einverleiben. Es ist aber klar, dass dies in Fällen, wo wir grosse Activitäten in Anwendung bringen, dort die Anwendung von Radium auf grosse Schwierigkeiten stossen würde, weil da Radium erstens sehr theuer und zweitens sehr giftig sein würde. Vor allem aber würde eine Anhäufung eines dauernd in unvermindertem Masse strahlenden Körpers, wie dies das Radium darstellt, höchst gefährlich sein. Es liegt eben da ein weiterer bedeutender Vortheil des Thorium X, dass es innerhalb weniger Wochen vollkommen zerfällt. Eine einmal gegebene, selbst sehr hohe Activität verschwindet mit der Zeit von selbst, lässt sich dagegen, wenn nötig, durch eine erneute Injection für eine gewisse Zeitdauer wiederherstellen. An der Hand der bekannten Abklingungscurve des Thorium X lässt sich im Voraus sagen, wie lange der Körper unter dem Einfluss der Strahlung stehen wird, und wie stark die Strahlung in einem gegebenen Zeitpunkt ist.

II. Biologisch-klinischer Theil.

1. Application.

Bei der Application der radioactiven Mittel resp. ihrer Darreichung müssen die physikalischen sowie die biologischen Eigenschaften der angewandten Substanz berücksichtigt werden, da einerseits die gleichmässige Vertheilung der wenig durchschlagsfähigen, aber wirksamen α-Strahlen im ganzen Körper resp. Tumor erzielt werden muss, andererseits aber das Verharren des Thorium X resp. seiner Zerfallsproducte im Körper erstrebt werden soll.

Die Applicationsweise des Thorium X kann subcutan, intravenös, ferner durch Trinken und Klysma erfolgen. Bei der Emanations-Inhalationsanwendung des Thorium X gelangen natürlich nur die Umwandlungsproducte der Thorium-Emanation in den Körper.

Was den Applicationsmodus des Thorium X in Lösung betrifft, so entspricht die intravenöse Injection den aufgestellten Anforderungen, da durch die intravenöse Injection eine gleichmässige Vertheilung dieser Substanz nach obigen Gesichtspunkten erfolgt.

Bei der intravenösen Injection wird die einzuverleibende Substanz fast momentan im ganzen Organismus vertheilt, wodurch selbst hochconcentrirte Lösungen keine locale Veränderungen hervorrufen können. Demgegenüber ist die Gefahr einer Verbrennung bei subcutaner Injection nicht von der Hand zu weisen, weil die injicirte Menge längere Zeit an Ort und Stelle verweilen muss und die Strahlenwirkung eine intensive ist. So haben wir selbst bei subcutaner Anwendung Geschwüre sich bilden sehen, die ähnlich den Radiumgeschwüren oder Röntgenverbrennungen eine äusserste Torpidität aufweisen.

Bei der Anwendung des Thoriums durch die Emanations-Inhalation werden — wie bereits hervorgehoben — dem Körper nur die Zerfallsproducte des Thoriums zugeführt. Was das eigentlich Wirksame bei dieser Form der Thorium X-Therapie ist, ist durch die bisherigen Studien nicht erforscht worden. Die blutdruckerniedrigende Wirkung der Thoriumemanation scheint jedenfalls darauf hinzuweisen, dass die Zerfalls-

producte keine zu unterschätzende Rolle bei der Wirksamkeit des Präparates spielen. Ob durch die Zuführung des Thoriums in Form von Emanation auch der oben erwähnte Effect der intravenösen Injection erzielt werden kann, bedarf der Entscheidung noch weiterer Versuche. Unsere Vertheilungsversuche (siehe Cap. 2) weisen jedoch darauf hin, dass das Thorium A sich ähnlich wie das Thorium X verhält und eine ähnliche Organaffinität besitzt, sodass wir genügend Grund haben anzunehmen, dass auch die Thoriumemanation therapeutisch Aussichten gewährt.

Auf welchem Wege auch das Thorium X in den Körper gebracht wird, so ergiebt die Application dieses Mittels in Folge seiner physikalischen Eigenschaften doch grosse Vortheile gegenüber der des Radiums. Diese Vorzüge sind hauptsächlich folgende:

Die Radiumemanation ist ein Gas, es wirkt also nur solange, als wir es im geschlossenen Raume athmen; sobald wir das Emanatorium verlassen, wird es durch die Lungen ausgeschieden und nur ein geringer Bruchtheil bleibt im Blute. Seine Halbwerthszeit beträgt nämlich 3,8 Tage. Demgegenüber beträgt die Lebensdauer der Thoriumemanation nur 54 Secunden, sie zerfällt also während der Dauer eines Kreislaufes, und die Zerfallsproducte vermag der Körper zu binden.

2. Vertheilung.

Die Vertheilung der radioactiven Substanz im Körper sei im Folgenden auf Grund von vier Versuchen geschildert. Wir untersuchten zunächst die Vertheilung des reinen **Radiumbromids** und verwandten zu diesem Versuch ein Kaninchen von 2240 g Lebendgewicht und spritzten die Radiumlösung in die Vena jugularis ein, banden die Harnblase ab, nähten den After zu und tödteten das Thier nach 24 Stunden. Die einzelnen Organe wurden gesondert und nach der eingangs geschilderten Methode untersucht. Es sind bei diesen Versuchen dann zwei Factoren zu bestimmen, und zwar einmal müssen wir die absoluten Mengen in den einzelnen Organen feststellen, das andere Mal, um uns einen Begriff über die Organotropie zu verschaffen, den relativen Gehalt an radioactiver Substanz berechnen.

Was die absoluten Werthe in dem Radiumversuch anbelangt, so sind wir zu dem interessanten Resultat gekommen, dass sich nach 24 Stunden ca. 75 pCt. der injicirten Menge in den Knochen resp. im Knochenmark wiederfindet. Nächst den Knochen enthält der Darm, mit Inhalt gemessen, die grössten Mengen von 8,2 pCt. Wie viel der Darm selbst von diesen Mengen enthält, geht aus diesen Versuchen nicht hervor. Wir sind aber auf Grund unserer Ausscheidungsversuche berechtigt, anzunehmen, dass die im Darm gefundenen Mengen schon Radium enthalten, welches vom Organismus während der 24stündigen Versuchsdauer ausgeschieden wurde. Genau derselben Erwägung unterliegt die Activitätszahl, die wir bei der Untersuchung des uropoetischen Systems zusammen mit dem Tagesharn gemessen, gefunden haben. Im Uebrigen finden wir eine auffallend hohe Zahl in den Lungen resp. der Trachea abgelagert. Das Gehirn und Rückenmark, die Hoden, und die Milz enthalten weniger als die Leber. Auffallend ist, dass wir im Blute



des Thieres kaum eine Activität gefunden haben, und dass sich sowohl die Musculatur wie das Herz vollkommen inactiv erwiesen. Bei der Beurtheilung der relativen Zahlenmengen müssen wir eine gewisse Vorsicht obwalten lassen, und zwar aus dem Grunde, weil die Untersuchungsergebnisse bei Organen von kleinem Gewichte hoch multiplicirt werden müssen, und so auch aus kleinen Messfehlern grosse Differenzen in den Resultaten entstehen. Wir werden also diese Zahlen nur informativ gebrauchen können, und auf etwas anderes kommt es hierbei gar nicht an.

So sehen wir, dass die Lungen relativ die meiste Activität enthalten (35,6); für 100 g Hoden berechneten wir 22,8. Eine auffallende Uebereinstimmung findet sich zwischen den Zahlen der Knochen und der Milz. Die Wirkungen des Radiums, die wir bisher kennen gelernt haben, können auf Grund dieser Befunde theilweise erklärt werden.

Im Grossen und Ganzen führten unsere Thoriumversuche zu ähnlichen Resultaten. Wir haben mit Thorium X zwei Versuche angestellt, wobei wir in dem ersten Falle 8000 und im anderen Falle 12 000 elektrostatische Einheiten intravenös (in die Ohrvene) eingespritzt hatten. Das eine Kaninchen liessen wir 1 Stunde, das andere 24 Stunden lang leben. Wir fanden in diesen beiden Versuchen recht bemerkenswerthe Differenzen, die darauf hinweisen, dass die einzelnen Organe sich erst allmählich mit dieser Substanz anreichern, resp. zunächst das Blut die Substanz provisorisch vertheilt.

Schon im Einstundenversuch ist zu sehen, dass die Knochen resp. das Knochenmark die grössten Mengen von Thorium X anhäufen. Nach einer Stunde sind bereits 38 pCt. der injicirten Menge im Knochenmark enthalten. Das Blut trägt noch 16 pCt. des Thorium X mit sich, wodurch die Beurtheilung der Leber- und Muskelactivität recht schwierig wird, denn wir können aus den Zahlen nicht feststellen, inwiefern die blutreichen Gewebe ihre Activität durch die in ihnen enthaltene Blutmenge verliehen bekommen haben.

Die Activität der Haut, der Lungen und der Trachea betrug je 4 pCt. der gesammten einverleibten Substanz. Der geringe Gehalt des Darmes und des Kothes von 6 pCt. gegenüber dem Ergebniss des Radium- und 24stündigen Thoriumversuchs scheint doch darauf hinzuweisen, dass die in den letzteren Versuchen gefundene hohe Activitätsmenge doch eher auf das Conto der Ausscheidung zu schreiben ist. Unklar bleibt die hohe Activität des uropoetischen Systems. Ob die relative Mengenberechnung in diesem Falle eine Berechtigung hat, wollen wir vor der Hand dahingestellt sein lassen. Wichtiger erscheint uns der Befund, den wir bezüglich des Thorium A erhalten haben. Das Thorium A ist das Umwandlungsproduct des Thorium X und verhält sich auch chemisch ganz verschieden wie Thorium X. Zu dieser Substanz scheint die Leber eine tropische Beziehung zu haben, denn wir finden nach einer Stunde 33 pCt. von ihr in der Leber. Die Knochen zeigen verhältnissmässig niedrige Thorium A-Activität. Die relativen Mengen von Thorium A im Knochen verhalten sich zu denen der Leber wie 3,4 : 35,2.

Im zweiten Versuch sehen wir die Mengen endgültig im Organismus vertheilt. Wenn wir die im Darm und im Harn abgeschiedenen



Tabelle 4.

	I. Vertheilung nach **1 Stunde** im Kaninchen von 2450 g Lebendgewicht von					II. Vertheilung nach **24 Stunden** im Kaninchen von 1460 g Lebendgewicht von					III. Vertheilung nach **24 St.** im Kaninchen von 2210 g Lebendgew. von		
	Organgewicht in g	Thorium X		Thorium A		Organgewicht in g	Thorium X		Thorium A		Organgewicht in g	0,1 mg Radiumbromid	
		in Proc. der gegebenen Menge	in 100 g des Organs	in Proc. der gegebenen Menge	in 100 g des Organs		in Proc. der gegebenen Menge	in 100 g des Organs	in Proc. der gegebenen Menge	in 100 g des Organs		in Proc. der gegebenen Menge	in 100 g des Organs
Darmtract mit Inhalt	514	6	1,1	6	1,1	353	13	3,7	10	2,8	290	8,2	2,8
Leber und Gallenblase	94	10	10,6	33	35,2	68	9	13,3	9	13,2	90	3,4	3,7
Blut	131	16	12,2	17	12,9	57	1,4	2,4	4,6	8,8	140	0,8	0,5
Uropoet. System mit Harn*)	25	9	36,0	4	16,0	U 34 H 86	1,5 3,6	4,4 4,2	3,7 11,8	1,8 2,3	150	4,0	3,6
Knochen	412	38	9,2	14	3,4	173	64	37,0	26	15,0	485	75,0	15,4
Muskel und Herz	789	12	1,5	12	1,5	524	8	1,5	6,4	12,2	755	0	0
Haut	327,5	4	1,2	4	1,2	146	0	0	0	0	340	0	0
Lungen und Trachea	13,5	4	29,6	4	29,6	12	0	0	0	0	14	5	35,6
Milz	1,4	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	2	0,3	15,0
Gehirn, Rückenmark	14,5	0	0	0	0	8,0	0	0	0	0	13	1,2	9,2
Schilddrüse	2,0	0	0	0	0	1,0	0	0	0	0	2	0	0
Augen	7,0	0	0	0	0	5,0	0	0	0	0	7	0	0
Hoden, Ovarien	7,5	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	7	1,6	22,8
Summa	2336,5	99	—	94	—	1453	100	—	60	—	2195	99,5	—

*) In Versuch II: U = Uropoetisches System, H = Harn.

Mengen addiren, so erhalten wir ungefähr diejenige Zahl, die wir in unseren Ausscheidungsversuchen in den ersten Tagen fanden. Da wir auf Grund unserer Ausscheidungsversuche fanden, dass mehr als 80 pCt. im Körper zurückbleiben, so ist es interessant, zu erfahren, in welchen Organen sich die Substanz ablagert. Das Thorium X war nach 24 Stunden zu 64 pCt. in den Knochen enthalten und die übrigen Organe enthielten mit Ausnahme der Leber und Gallenblase nur geringe Mengen. Die meisten Organe waren inactiv.

Auffallend ist bei diesem Experiment, dass weder die Lungen noch die Milz noch die Hirnsubstanz und Schilddrüse eine Activität aufwiesen. Auch bezüglich der relativen Mengen stehen die Knochen und die Leber im Vordergrunde.

Das Thorium A scheint ebenfalls eine grosse Affinität zu den Knochen resp. zu der Leber zu besitzen, so fanden wir 20 pCt. in den Knochen und 9 pCt. in der Leber.

Nach diesen Erörterungen ist es klar, dass das Thorium in den Knochen seine stärkste Wirksamkeit entfalten wird. Die Strahlen werden proportional ihrer Intensität und der Einwirkungsdauer auf die lebende Zelle wirken. Wir kennen anregende und zerstörende Strahlenwirkungen. Es ist somit von vornherein zu erwarten, dass in solchen Fällen, wo eine übermässige Bildung von Blutkörperchen besteht, schliesslich eine destructive Wirkung durch genügend hohe Dosen zu erreichen ist. Andererseits aber mussten wir annehmen, dass in Fällen, wo eine mangelhafte Blutbildung vorliegt, kleine Dosen reizend wirken werden und haben deshalb diese kleinen Dosen „Reizdosen" genannt. Die bisher vorliegenden Arbeiten bezüglich der Strahlenwirkung auf die Zellen haben ergeben, dass Keimzellen resp. sich schnell regenerirende Zellen recht empfindlich gegen diese Strahlen sind, und wir würden die vielfachen Untersuchungen zusammenfassend dahin formuliren können, dass, je höher die vitale Energie der Zelle ist, sie um so leichter durch radioaktive Strahlung geschädigt wird. Wir erkennen die Misslichkeit derartiger Hypothesen an, glauben aber dennoch auf Grund dieser Beobachtung einen Arbeitsplan zu schaffen, und wir fühlen uns hierzu schon deshalb berechtigt, weil wir jedes biologische Phänomen bei diesen Versuchen auf diese Weise noch am ehesten erklären konnten.

3. Ausscheidung.

a) Ausscheidung bei intravenöser Application.

Es wurde die Ausscheidung des auf verschiedenem Wege einverleibten Thorium X studirt. Dabei gelangten sowohl Fälle zur Untersuchung, bei denen Thorium X intravenös applicirt wurde, wie auch solche, bei denen Thorium X getrunken wurde.

Die Tabelle 5 enthält die Ausscheidung durch Darm, Nieren und Haut. Eine Abgabe des Thorium X durch die Lungen ist unmöglich, es sei denn, dass durch Sputum etwas entleert werden könnte. Diese Frage bedarf einer speciellen Untersuchung und wird selbstverständlich nur dort in Frage kommen, wo es sich um eine reichliche Schleimabsonderung in den Bronchien oder Eiterbildung in den Lungen handelt.



Tabelle 5.
Ausscheidung.

Stundenversuch				Dauerversuch											
Fall No. I				Fall No. II						Fall No. III					
Urin				Urin			Fäces			Urin			Fäces		
nach Std.	ccm	Activität in elektrostat. Einheiten	ausgeschiedene Activ. pro ccm in elektrostat. Einheiten	nach Std.	ccm	Activität in elektrostat. Einheiten	nach Std.	g	Activität in elektrostat. Einheiten	nach Std.	ccm	Activität in elektrostat. Einheiten	nach Std.	g	Activität in elektrostat. Einheiten M.-E. / 1000
1	76	9500	103	2	130	12,7	11	55	52,4	3	570	3,8	8	67	5,75
2	56	4000	60,2	4	205	9,4	29	45	220,0	4	330	2,38	32	72	142,0
3	32	1550	40,3	5,5	150	4,9	40	28	7,7	5	50	1,79	40	107	77,0
8	194	2900	15,9	6,45	60	1,9	49,5	92	92,2	7	110	1,66			
12	174	3440	16,0	11	202	4,8	59	150	13,2	16,5	265	3,27			
13	65	480	6,0	14,5	182	3,9	75	60	0,5	23	1020	13,50			
14	90	1000	7,0	17,5	130	3,2									
15	125	—	—	20	248	2,6									
16	90	400	3,0	23,5	390	9,2									
17	65	600	6,3	43	920	0,1									
18	30	300	6,7												
19	68	450	4,5												
20	114	200	1,1												
21	66	370	3,7												
22	80	350	3,0												
23	97	160	1,1												
24	36	200	3,8												
Sa.	558	25,91	—	Sa.	2617	52,7	Sa.	430	386,0	Sa.	2345	26,40	Sa.	246	224,75
Ausgeschieden: rund 1 pCt.				Ausgeschieden: 2,19 pCt.			Ausgeschieden: 16,10 pCt.			Ausgeschieden: 1,13 pCt.			Ausgeschieden: 9,69 pCt.		

Wir haben im Falle No. I die Ausscheidung des einverleibten Thorium X durch den Harn pro Stunde verfolgt. Es stellte sich dabei folgendes bemerkenswerthe Resultat heraus: In der ersten Stunde wurden 9500 elektrostatische Einheiten ausgeschieden gegenüber 200 elektrostatischen Einheiten in der 24. Stunde. Die absoluten Mengen der abgegebenen Activitäten zeigen auf den ersten Blick zwar keine gerade abfallende Curve, betrachten wir aber die auf 1 ccm Harn berechnete ausgeschiedene Activitätsmenge, so sehen wir eine fast arithmetisch progressive Abnahme von 103 elektrostatischen Einheiten bis auf 1,1 elektrostatische Einheiten. Was uns die Curve noch lehrt, ist, dass die ausgeschiedenen Activitäten mit der Harnmenge in directer Beziehung stehen, weil wir z. B. in der 12. Stunde in 174 ccm Harn 3440 elektrostatische Einheiten nachweisen konnten im Gegensatz zur 3. Stunde, wo wir 1550 elektrostatische Einheiten in 32 ccm Harn fanden. Ist also auch die Menge der ausgeschiedenen Gesammtactivität in der 3. Stunde geringer wie in der 12. Stunde, so sind doch in 1 ccm in der 3. Stunde 40,3, in der 12. Stunde nur noch 16,0 elektrostatische Einheiten enthalten.

Im Falle No. II wurden 2400 elektrostatische Einheiten intravenös gegeben. Davon wurden in 43 Stunden 52,7 elektrostatische Einheiten = 2,19 pCt. ausgeschieden. Die nach dieser Zeit entleerten Harne waren praktisch inactiv. Verfolgen wir die Ausscheidungen resp. construiren

wir aus unseren Zahlen eine Curve, so ergiebt sich 1. dass die Abgabe in der ersten Zeit die grösste ist und langsam abnimmt; 2. dass die abgegebenen Mengen mit den abgesonderten Harnmengen proportional sind. Die Zahlen sind auf den Zeitpunkt der Einverleibung zurückgerechnet, woraus sich weiterhin ergiebt, dass die Activität der ausgeschiedenen Mengen mit der Zeit abnimmt. Es ist dies wichtig zu wissen, wenn wir auf die directe Strahlenwirkung auf die Nieren schliessen wollen. Es ergiebt also die Curve weiter, dass von einer stärkeren Bestrahlung der Nieren nur im Anfang die Rede sein kann.

Die Ausscheidung erfolgt wahrscheinlich sofort, denn wir sehen, dass mit dem während der ersten 2 Stunden ausgeschiedenen Harn von 130 ccm 12,7 elektrostatische Einheiten ausgeschieden wurden. Schon in den darauf folgenden 2 Stunden ist die Ausscheidung in 205 ccm nur noch 9,4, jetzt wird sie allmählich immer weniger, so dass der zwischen 5,5 und 6,45 Stunden nach der Injection ausgeschiedene Harn nunmehr nur noch 1,9 elektrostatische Einheiten enthält. Interessant ist in diesem Falle, zu sehen, wie die Ausscheidung zwischen der 20. und 23,5. Stunde wieder ansteigt, um dann am anderen Tage völlig aufzuhören.

Wir haben ausser der Ausscheidung in den Urin auch in diesem Falle die durch die Fäces und Schweiss verfolgt.

Wesentlich verschieden verhält sich gegenüber der Ausscheidung durch die Nieren die Ausscheidung durch den Darm. Am ersten Tage wird auch hier die grösste Masse entleert, die Ausscheidung ist aber protrahirter wie durch die Niere, denn wir sehen noch am dritten Tage 13,2 elektrostatische Einheiten in den Fäces. Am vierten Tage wird auch durch den Darm nichts ausgeschieden. Gegenüber den 2,19 pCt. Ausscheidung durch die Nieren sehen wir in diesem Falle eine Darmausscheidung von 16,1 pCt. der einverleibten Activität.

Im zweiten Falle wurden durch den Harn 1,13, durch den Koth 9,69 pCt. ausgeschieden. Woran diese Differenzen liegen, ist schwer zu sagen.

Im dritten Falle (IV) haben wir die Ausscheidung des Thorium X im Schweiss untersucht. Der Fall betraf einen schwer Tuberculösen mit profusen Schweissen. Wir liessen den Patienten 3 Tage lang baumwollene Wäsche tragen, dann wurde der ganze Körper mit Alkoholwatte abgerieben und die ausgeschiedene Activität sowohl in der Watte, wie in der veraschten Wäsche nachgewiesen. Der gefundene Werth wird in Anbetracht der Tuberculose des Patienten wohl als maximalster Werth zu betrachten sein:

Fall No. IV.

Schweiss.

Activität der Watte in elektrostat. Einh. = 0,260 } zurückgerechnet auf
" " Wäsche " " " = 1,100 } den Tag der Injection.
Summa: 1,360 elektrostatische Einheiten = 0,08 pCt.

Addiren wir die auf den drei verschiedenen Wegen ausgeschiedenen Mengen, so ergiebt sich eine Ausscheidung von 12—18 pCt., die übrigen 80 pCt. werden im Körper zurückgehalten und bilden



dort sicherlich Depots. Wir können also, der Lebensdauer des Präparats entsprechend, andauernde Wirkungen erwarten. Es ergiebt sich weiterhin aus diesem Ergebniss der therapeutische Fingerzeig, dass wir uns bei Einverleibung von neuen Dosen auf eine cumulirende Wirkung gefasst machen müssen.

b) Ausscheidung beim Trinken.

Die Ausscheidung der Activitäten nach dem Trinken von Thorium X geschieht, wie aus der Tabelle 6 ersichtlich, nach denselben Gesetzen, wie nach der intravenösen Injection. In der ersten Zeit wird auch hier die grösste Menge Activität ausgeschieden. Die durch den Harn eliminirten Activitäten sind proportional den abgesonderten Urinmengen. Der Fall kann bezüglich der Gesammtausscheidung der einverleibten Activitäten nicht maassgebend sein, weil es sich um eine Versuchsperson handelt, bei der eine Nephritis auf luetischer Basis bestand mit einer recht erheblichen Albuminurie von 3—4 pM. Wir können den Fall sogar als ein Beispiel dafür ansehen, dass das Thorium X in Folge der in ihrer Function geschädigten Niere nicht durch den Harn, sondern eher durch den Darm ausgeschieden wird.

Tabelle 6.

nach Stunden	ccm	Activität in e.-s. E.	ausgeschiedene Activität pro ccm in e.-s. E.
2	100	0,140	0,0014
5	70	0,190	0,0027
6	25	0,042	0,0017
14	110	0,072	0,0006
22	260	0,220	0,0008
Summa	565	664	—

4. Fermentversuche.

Die Untersuchung über die Einwirkung von Thorium X und seinen Zerfallsproducten auf Fermente geschah aus Gesichtspunkten, die kurz in Folgendem erörtert werden sollen.

Zunächst sollten mit Fermentpräparaten angesetzte Versuche in vitro darüber Aufschluss geben, ob überhaupt irgend welche Beeinflussung des fermentativen Vorganges nach Anwendung von extremen Dosen activer Substanz stattfindet. Wir wählten zweckmässig Trypsin aus derjenigen Gruppe von Fermenten heraus, die durch Radium weder in positivem noch in negativem Sinne beeinflusst werden.

Andrerseits sollten Gährungsversuche mit Hefe darüber entscheiden, ob etwa die Enzyme lebendiger Zellen beeinflusst werden und ob das causale Verhältniss zwischen Zellleben und Fermentprocess in gegebenem Falle irgend welche Veränderung erleidet. — Die mit Radium gemachten Erfahrungen — die eine für den Fermentprocess günstige Einwirkung festgestellt hatten — ermunterten uns zu diesen Versuchen und wir wählten zum Studium die optische Verfolgung der Gährung verschiedener Zuckerarten durch gewöhnliche stets frische Presshefe.



a) Trypsinversuch.

Die optische Verfolgung des Peptonabbaues durch Trypsin in Gegenwart von Thorium X und seinen Zerfallsproducten geschah nach folgender Methodik.

Zunächst wurde eine frische Witte-Peptonlösung hergestellt und die klare filtrirte Lösung zu je 50 ccm in 7 Fläschchen mit eingeschliffenem Glasstöpsel vertheilt, sodann 10 ccm der vorher frisch bereiteten Trypsinlösung (1 : 500) (Grübler) zugesetzt und mit einigen Tropfen Chloroform conservirt. Es geschah jedoch der Zusatz der Fermentlösung, erst nachdem zu den Peptonlösungen bereits eine bekannte Activität der Thorium X-Lösung zugesetzt worden war, und die zur Controle hergestellten thoriumfreien Lösungen durch Wasserzusatz auf dasselbe Volum gebracht worden waren wie die Proben mit den Activitäten. Sofort nach der Herstellung des Gemisches wurde aus jedem 7 ccm herauspipettirt und im 0,5 dm Rohr polarisirt. — Sodann kamen die Proben in den Brutschrank von 37° C. und die optische Controle wurde dann weiter fortgesetzt immer nach Entfernung eines aliquoten Theiles mit der Pipette.

Dieser Versuch, welcher, wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, etwa 6 Tage lang gedauert hat, zeigte ein vollkommen negatives Resultat. Weder die extrem wechselnden zugesetzten Activitäten, noch die lange Versuchsdauer vermochten eine Aenderung des fermentativen Abbaues herbeizuführen, weshalb wir aus diesem Versuch den Schluss ziehen möchten, dass die peptonverdauende Wirkung des Trypsins weder durch Thorium X und Zerfallsproducte noch durch die Strahlen dieser Substanzen auf irgend welche Weise beeinflusst wird.

Tabelle 7.

Trypsin. — Peptonverdauung.

Nummer	Zugesetzte Activität in e.-s. E.	1. II., 1^{15}	3. II., 6^{30}	6. II., 5^{30}
I	1 680	2,36	1,81	1,52
II	840	2,36	1,80	1,53
III	84	2,36	1,80	1,53
IV	8,4	2,36	1,80	1,53
V	0,84	2,36	1,80	1,53
VI	0,084	2,36	1,80	1,53
VII	Controle	2,36	1,85	1,58

b) Gährungsversuche.

Diese Serie von Versuchen umfasste Untersuchungen, die mit

1. Traubenzucker,
2. Rohrzucker und
3. Galactose

und stets frischer Presshefe angesetzt wurden. Die Zuckerlösungen wurden immer frisch hergestellt, indem sie zwecks Vermeidung von Multirotation mehrere Stunden im Wasserbade erhitzt wurden. Die



Gährungsproben wurden gleichzeitig unter denselben Bedingungen angesetzt und nach der unten näher beschriebenen Methodik untersucht, wie sie schon vorher gemeinschaftlich mit Karczag[1]) und Neuberg erprobt waren.

Die Zuckerlösungen wurden mit einer Lösung von bekanntem Activitätsgehalte gemischt, sodann mit der genau abgewogenen Menge frischer Presshefe gut durchgeschüttelt und aus diesen Gährungsproben mit der Pipette schnell hintereinander je 10 ccm entfernt. — Um das Ergebniss der Untersuchungen zu bestimmen, wurde jedesmal die Hefe mit 0,2 ccm colloidalem Eisenhydroxyd entfernt und die Lösung nach erfolgter Filtration polarisirt. Die Gährungsproben wurden je nachdem im Brutschrank oder bei Zimmertemperatur stehen gelassen und die optische Controle geschah dann in Zeitabständen, die aus den Tabellen zu ersehen sind, nachdem aus jeder Probe nach kräftigem Umschütteln je 10 ccm mit seiner eigenen Pipette entfernt wurden.

Es ist zweckmässig, die Ergebnisse dieser Untersuchungen in der Reihenfolge der aufgestellten Principien mitzutheilen.

In der ersten Versuchsreihe, Tabelle 8, wurde zunächst geprüft, ob die Beeinflussung des Gährungsvorganges — denn eine solche war nach den mit Radium gemachten Erfahrungen zu erwarten[2]) — von der Menge der zugesetzten Activitäten abhängig sei. Die Resultate dieser Versuchsreihe sind aus der Tabelle ersichtlich. — Wenn man unter Zugrundelegung der specifischen Drehung des Traubenzuckers nach der bekannten allgemeinen Formel $[\alpha]_D = \frac{100\ \alpha}{l \cdot c}$ aus den abgelesenen Drehungswinkeln (α) die Concentration der Traubenzuckerlösung berechnet, sodann die Differenzen der Drehungswinkel derselben Proben und schliesslich die Differenzen zwischen den einzelnen Proben und denen der Controllösungen berücksichtigt (denn nur dies ist für den Versuch maassgebend), — so können sich nur Differenzen ergeben, die innerhalb der methodischen Fehlergrenzen liegen. — Trotzdem war es bestechend, die — wenn auch minimale — Tendenz einer periodischen Besserung resp. Begünstigung der Spaltung des Zuckers als eine Beeinflussung des Thoriums anzusehen, und zwar mit der Erklärung, dass dieser periodische Wechsel mit der

Tabelle 8.
Traubenzucker.

Untersucht um	I 2 900 e.-s. E.	II 900 e.-s. E.	III 90 e.-s. E.	IV 9 e.-s. E.	V 0,9 e.-s. E.	VI 0,09 e.-s. E.	VII 0,09 e.-s. E.	VIII Controle
9 35 Uhr	2,35	2,35	2,35	2,35	2,35	2,35	2,35	2,35
10 35 „	1,88	1,94	2,01	2,00	1,95	1,97	1,96	1,92
1 35 „	1,34	1,41	1,52	1,45	1,46	1,46	1,45	1,45
4 00 „	0,90	0,92	0,96	0,93	0,91	0,91	0,92	0,99
6 00 „	0,50	0,57	0,55	0,60	0,60	0,60	0,60	0,58

1) Neuberg und Karczag, Biochem. Zeitschr. 1912.

2) Fürstenberg und Höstermann, Med. Klinik. 1911. No. 21 und Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 52. — Caspari, Verhandl. d. Baln. Gesellsch. 1911. — Derselbe, Biochem. Zeitschr. 1911.



Anreicherung der β- und γ-Strahlen zusammenhänge. — Betrachtet man nämlich folgendes Schema über den Zerfall resp. die Strahlenarten der Thoriumreihe

Thorium X	. . .	3,6 Tage	α
Emanation	. . .	54 Sekunden	α
Thorium A	. . .	10,2 Stunden	β
„ B	. . .	55 Minuten	α
„ C	. . .	sehr kurz	α
„ D	. . .	3,1 Minuten	$\beta\gamma$

so wäre es denkbar, dass die periodischen Schwankungen von der Anreicherung der Lösungen an β- und γ-Strahlen abhingen, und zwar um so mehr, als ja die Herstellung des Gleichgewichts zwischen den α- und $\beta + \gamma$-Strahlen ca. 1 Tag in Anspruch nimmt im Gegensatz zum Radium, wo es nach ca. 3 Stunden erfolgt. Jedoch zeigten Versuche mit verschiedener Versuchsdauer und mit abgestandenen Activitäten, wo die β- und γ-Strahlen relativ überwogen, ein negatives Resultat. So ergab die zweite Versuchsreihe Tabelle 9 mit einer Gährungsdauer von 3 Stunden geringfügige Ausschläge; ebenso verlief die dritte Versuchsreiche Tabelle 10 (wo wir eine abgeklungene Activität von drei Tagen verwenden, die somit reich an Zerfallsproducten des Thorium X und von β- und γ-Strahlen war) und die mit Galactose von einer Versuchsdauer von 2 resp. 3 Tagen.

Tabelle 9.

Traubenzucker.

Untersucht um	I 2390 e.-s. E.	II 717 e.-s. E.	III 239 e.-s. E.	IV Controle
9[40] Uhr	2,89	2,89	2,89	2,89
10[10] „	2,60	2,75	2,60	2,59
11[40] „	1,08	1,22	1,25	1,19
12[40] „	0,41	0,50	0,55	0,59

Tabelle 10.

Traubenzucker.

Untersucht um	I 1271 e.-s. E.	II 254 e.-s. E.	III Controle	IV Controle	V Controle
10[30] Uhr	2,78	2,78	2,78	2,78	2,78
11[30] „	2,07	2,16	2,19	2,17	2,15
12[30] „	1,49	1,50	1,48	1,46	1,44
1[30] „	1,00	1,00	1,08	0,96	1,02
3[15] „	0,45	0,43	0,44	0,42	0,43

Tabelle 11.

Galactose I.

Untersucht am	2542 e.-s. E.	254 e.-s. E.	Controle	Controle
27. III., 1[00] Uhr	4,50	4.50	4,50	4,50
29. III., 1[00] „	2,03	2,07	2,14	2,19



Galactose II.

Untersucht am	I 1470 e.-s. E.	II 735 e.-s. E.	III Controle
14. II., 6^{30} Uhr	3,50	3,50	3,50
15. II., 6^{30} „	2,82	2,92	2,95
16. II., 6^{00} „	1,99	2,19	2,15
17. II., 6^{00} „	1,84	2,10	1,54

Bevor wir zur Besprechung der Ergebnisse übergehen, möchten wir noch eine Anzahl von Versuchen mit Rohrzucker mittheilen, in denen wir die Wirkungsweise des Thorium X und seiner Zerfallsproducte auf die Inversion des Rohrzuckers durch Hefeinvertase beobachteten. Auch hier waren unregelmässige Schwankungen resp. Hemmung und Begünstigung zu sehen, die jedoch in keinem Zusammenhang, weder mit der zugesetzten Activität noch mit der Gährungsdauer, zu sein scheinen. Die Ansetzung und Untersuchung der Proben erfolgte nach der bereits oben angegebenen Methodik. Die Gährungsdauer sowie die Höhe der Activität und das Alter des zugesetzten Thorium X war eine recht verschiedene.

Tabelle 12.

Rohrzucker I.

Untersucht um	I 2600 e.-s. E.	II 650 e.-s. E.	Controle
3^{00} Uhr	2,11	2,11	2,11
4^{00} „	— 1,28	2,13	1,35
4^{30} „	— 0,20	— 0,15	— 0,20
5^{30} „	— 0,83	— 0,17	— 0,70

Rohrzucker II.

Untersucht um	I 1215 e.-s. E.	II Controle	III Controle	IV Controle
10^{00} Uhr	5,05	5,05	5,05	5,05
10^{45} „	2,45	2,21	2,08	2,06
11^{30} „	0.00	— 0,23	— 0,31	— 0,30
12^{15} „	— 1,07	— 1,11	— 1,12	— 1,10
1^{00} „	— 1,48	— 1,48	— 1,48	— 1,48

Den Ergebnissen der Versuche über die Wirkung des Thorium X auf Fermente möchten wir noch eine ganz besondere Bedeutung zumessen. Es existirt gar kein physikalischer Unterschied zwischen den α-Strahlen des Radiums und denen des Thoriums, und nur auf diese Strahlen wird es bei der Fermentwirkung im Wesentlichen ankommen. Die verschiedene Geschwindigkeit resp. Durchschlagsfähigkeit der α-Strahlen ist ja physikalisch zu corrigiren, d. h. wenn wir durch eine geeignete Metallplatte die grössere Durchschlagsfähigkeit der Thorium-α-Strahlen um ca. 1 cm vermindern, so werden sie physikalisch absolut mit denen des Radiums gleich sein. Trotzdem scheinen biologische Wirkungsunterschiede zwischen ihnen zu bestehen, denn die mit Radium gemachten Versuche zeigen eine deutliche Einwirkung sowohl auf das autolytische,

wie auch auf das proteo- und glycolytische Ferment, während die Thorium X-Einwirkung auf die Fermente eine negative war.

Wir finden im Gegensatz zu Bickel, Minami[1]) keine activirende oder hemmende Beeinflussung des Trypsins durch Thorium X bzw. Thoriumemanation. Fürstenberg und Höstermann sowie Caspari haben unter dem Einfluss von Radiumemanation eine günstige Beeinflussung des Gährungsvorganges gesehen, wir konnten keine nennenswerthe Beeinflussung des Gährungsprocesses, wie dies zunächst aus den Tabellen 9 und 10, welche die optische Verfolgung der Traubenzuckergährungen darstellen, beobachten. Sämmtliche Versuche, die wir mit verschieden starken Präparaten und mit immer frischer Presshefe angestellt haben, ergaben das gleiche Ergebniss.

Die Untersuchungen bezüglich der Galactose- und Rohrzuckergährungen haben ebenfalls, trotz der verschiedenen Stärke und Einwirkungsdauer der Activitäten, weder zu einer Beschleunigung noch zu einer Hemmung des Gährungsvorganges geführt. Wir behalten uns vor, diese Gährungsversuche mit Reinzuchthefen zu wiederholen.

Worin diese Verschiedenheiten der Radium- und Thoriumemanationswirkung liegen, müssen weitere Untersuchungen erst aufklären.

5. Die Wirkung des Thorium X auf die Athmung.

Die Athmung wird bei Gesunden durch das Thorium X in kaum nennenswerther Weise beeinflusst. Manchesmal tritt eine geringe Beschleunigung auf, aber durchaus nicht immer. Ebenso haben wir keine Aenderungen in der Athemtiefe constatiren können. Sehr auffallend war demgegenüber die Aenderung des Athemtyps und der Athemtiefe bei cardialer Dyspnoe (Fig. 5) und bei der Pneumonie.

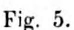
Ob es sich hierbei um eine directe Vaguswirkung, um eine Vermehrung der Thätigkeit des rechten Herzens, eine allgemeine bessere Circulation oder sogar um eine Abnahme des Lungenblutvolumen, ähnlich wie dies die Hundeversuche von Loewy[2]) gezeigt haben, handelt, ist schwer zu sagen. Die pathologisch-anatomischen Befunde geben uns auch keine genügende Aufklärung. Dass das Thorium auf das Lungenorgan in besonderer Weise wirkt, können wir sowohl aus den makroskopischen, wie mikroskopischen Präparaten folgern. Die mit Thorium vergifteten Thiere zeigen fast ausnahmslos eine Vergrösserung des Lungenvolumens. Das mikroskopische Bild ist auch recht auffallend, wie wir dies in einer in diesem Heft der Zeitschrift befindlichen Arbeit mit Pappenheim beim Kaninchen nachweisen konnten. Die Lungen zeigen unter dem Mikroskop im Gegensatz zu den plethysmographischen Radium-Emanations-Versuchen Loewy's eine colossale Congestionirung und eine emphysemähnliche Blähung. An der Congestionirung nehmen hauptsächlich die Gefässe der Lungenarterie theil, deren kleinste Capillaren sich prall gefüllt in das Lumen der Lungenbläschen wölben. Blutungen konnten

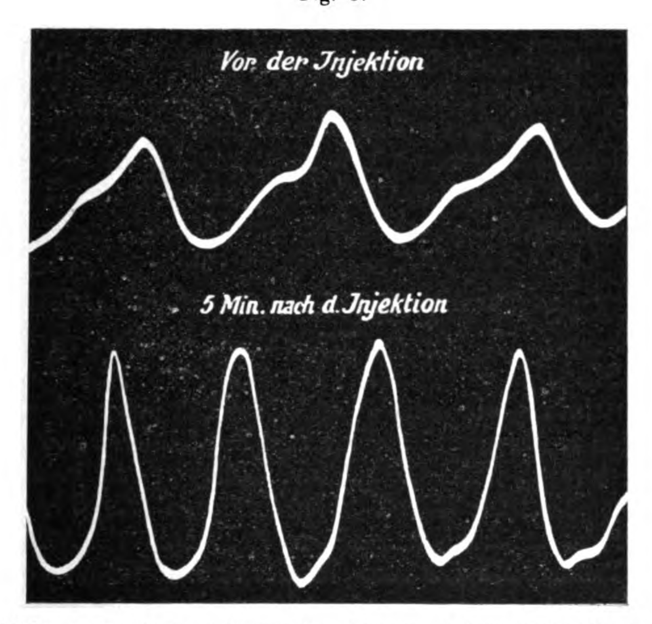
1) Berliner klin. Wochenschr. 1912. No. 17. S. 783.
2) Loewy, Berliner klin. Wochenschr. 1912.



wir weder in den Lungen noch in der Pleura nachweisen. Die Pleura war auch sonst unbeschädigt.

Wenn wir die Aenderungen der Lungenvolumina mittels des spirometrischen Verfahrens und der Residualluftbestimmung unter dem Einfluss des Thoriums studiren, so fällt uns zunächst die Vergrösserung des Residualluftvolumens auf (Tab. 13). Es scheint also, dass auch beim Menschen gewissermaassen ein Volumen pulmonum auctum zu Stande kommt, wie wir dies beim Kaninchen sehen konnten. Die Reserveluft nimmt besonders in dem Versuch I wesentlich ab, doch nicht in dem Maasse, als die Residualluft zunimmt, sodass wir noch immer eine nicht unbedeutende Zunahme der respiratorischen Mittellage verzeichnen konnten. Der Eine von uns (Pl.) konnte in einer speciellen Arbeit den Beweis erbringen,


Fig. 5.



Wirkung des Thorium X auf die Athmung bei cardialer Dyspnoe.

dass die Erhöhung der respiratorischen Mittellage ein circulatorischer Reflex ist und zwar wird durch eine höhere Mittellage der Donders'sche negative intrathoracale Druck ceteris paribus erhöht und durch die so bedingte grössere Saugwirkung der Rückfluss des venösen Blutes zum rechten Herzen erleichtert. Aus den spirometrischen Versuchen ist es trotz dieser Ueberlegung nicht möglich, die Entscheidung zu treffen, ob es sich bei der erhöhten Mittellage auch de facto um eine Vergrösserung des Donders'schen Druckes handelt, weil es uns nicht ausgeschlossen scheint, dass unter dem Einfluss des Thoriums sich allenthalben Veränderungen der Elasticität in der Textur der Lunge einstellen und dass die Mittellage nur die verminderte Elasticität in dem Grade compensirt, dass der normale Donders'sche Druck erhalten bleibt. Wenn wir aber die klinisch und graphisch (Fig. 5) nachgewiesene Erleichterung der Athmung berücksichtigen, so ist mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass es sich

in unseren Fällen um eine Erhöhung des intrathoracalen Druckes mit consecutiver Verbesserung der Circulation im kleinen Kreislauf handelt.

Tabelle 13.
Lungenvolumina.

	I		II	
	vor	nach	vor	nach
	der Injection		der Injection	
Athemvolumen	567	318	454	340
Residualluft	753	1640	227	346
Reserveluft	1022	575	364	363
Complementär-Luft	454	817	454	567
Vitalcapacität	1476	1392	818	930
Mittelcapacität	1775	2215	591	709
Totalcapacität	2229	303	1045	1276

Viel schwerer ist die Zunahme der Totalcapacität zu erklären, die in beiden Versuchen 20—30 pCt. beträgt. Um dieses Phänomen mit einer Zunahme der Dehnbarkeit der Lunge zu erklären oder gar dadurch, dass wir eine Beeinflussung der nervösen Hemmung der Athmung annehmen, dazu reicht unser Versuchsmaterial nicht aus und es bleibt weiteren Studien vorbehalten, diese Verhältnisse aufzuklären.

6. Wirkung des Thorium X auf die Circulation des Menschen.

Die Wirkungen des Thorium X auf das Kaltblüterherz hat der eine von uns mit Maas bearbeitet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in dieser Zeitschrift gleichzeitig publicirt. Die hier zu beschreibenden Untersuchungen umfassen Versuche und Beobachtungen am Warmblüterherzen resp. beim Menschen. Die Versuche beim Säugethier sind nicht so eclatant wie beim Kaltblüterherzen. In Fig. 6 ist der Carotispuls eines Hundes registrirt, dem wir an den bezeichneten Stellen in die Jugularis die Thorium X-Injectionen gemacht haben. Mit der angewendeten Stärke des Präparates werden die Herzcontractionen proportional grösser, der Druck ändert sich nicht, sondern es bleibt der Mitteldruck immer derselbe und auch die diastolische Dehnung, die wir beim Kaltblüterherzen gesehen haben, fehlt hier.

Beim Menschen haben wir die Fig. 7 mit dem Uskoff'schen Apparat gewonnen. Wir registrirten mit der Manschette den Puls bei mittlerem Blutdruck während einer intravenösen Injection von einer halben Million Macheeinheiten. Sofort nach der Injection sehen wir ein Sinken der Curve, aber schon nach 8 Herzschlägen ist wieder alles so wie vor der Injection.

Bei der Untersuchung der Einwirkung des Thoriums X resp. der Thoriumemanation auf den Blutdruck fanden wir, dass

1. die einmal eingetretene Blutdrucksenkung längere Zeit anhält,

2. die Blutdrucksenkung eine viel grössere ist wie bei der Radiumemanationsathmung,

3. sich einzelne Personen refractär verhalten gegenüber dem Thorium X genau so, wie wir es beim Radium auch gesehen haben.

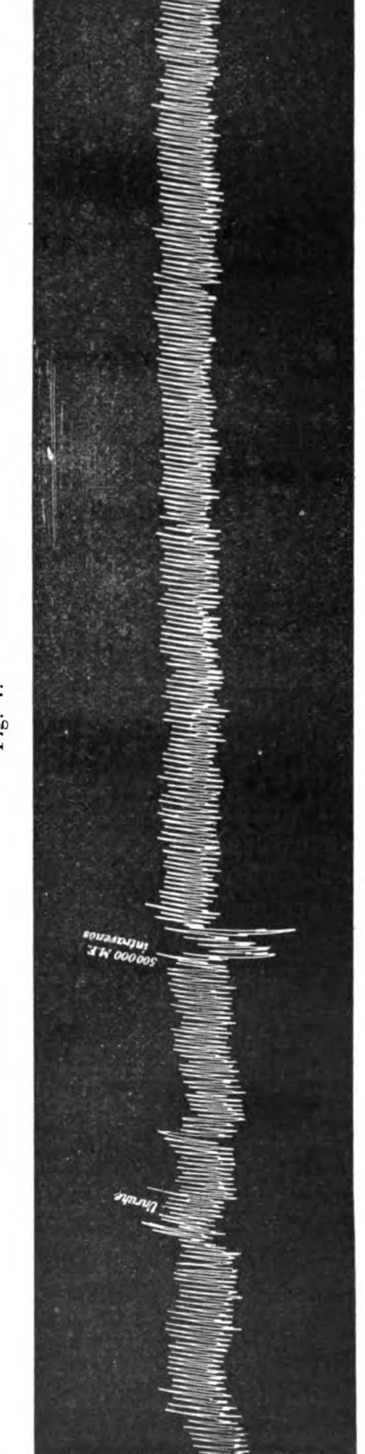


Fig. 6.

Normal 1,4 ccm 1 ccm 2 ccm Nachgespült mit 5 ccm. Na. Cl. Lösung.

Wirkung des Thorium X auf den Blutdruck des Hundes. Carotis Druckcurve. 1 ccm = 1400 elektrostatische Einheiten.

Fig. 7.



Thorium X-Wirkung auf den Menschen.

Konnte Plesch mit Loewy bei den Radiumemanationsversuchen niemals eine Blutdrucksteigerung beobachten, so werden wir jetzt in unseren Versuchsreihen einzelne Fälle finden, wo eine vorübergehende, wenn auch nicht hochgradige Blutdrucksteigerung zu verzeichnen war.

Wir haben an drei Patienten in grösseren Zeitabständen zwei bis drei Reihen von Versuchen angestellt, um die Wirkung der Thoriumemanation auf den Blutdruck zu untersuchen.

Bei dem Versuch I wurde der Blutdruck gemessen, nachdem der Patient nach Pausen von je 10 bis 12 Minuten 5 Minuten lang Thorium-Emanation eingeathmet hatte. Vor der Athmung betrug der Druck 156 Maximum und 98 Minimum, der Pulsdruck 58 Minimum. Nach Beendigung des Versuches sank der Blutdruck nach insgesammt 15 Minuten langem Einathmen von 1200 elektrostatische Einheiten auf 144 Maximum, 100 Minimum und 44 mm Pulsdruck.

Nach 3 Tagen war das Blutdruckmaximum auf 138 mm gefallen und stieg nach 8 Minuten Athmung auf 146. Diese Blutdrucksteigerung hielt aber nicht an, sondern fiel bis auf 134 Maximum und 94 Minimum und konnte durch erneuerte Athmung derselben Thoriumradioactivität wie in Versuchsreihe I nach einer Stunde bis auf 126 Maximum und 88 Minimum heruntergedrückt werden. Der Pulsdruck sank von 58 bis auf 38 mm, während der Mitteldruck von 127 mm auf 107 mm fiel.

Bei dem Versuch II liegen die Verhältnisse ähnlich, auch hier sehen wir nach den ersten Einathmungen sowohl den Maximum- wie Minimumdruck mässig ansteigen, um dann wieder bei einer länger dauernden Einathmung noch im Laufe des Versuches zur Norm zurückzukehren.

Vor dem zweiten Versuche sehen wir aber schon, dass der Blutdruck tiefer ist als vor der allerersten Behandlung mit Thoriumemanation, und wir konnten nach insgesammt 50 Minuten lang dauernder Einathmung den Blutdruck auf 70 resp. 124 mm Hg (= 50 mm Pulsdruck = 99 Mitteldruck) herunterdrücken.

Im Versuch III sind die Ergebnisse ähnlich wie in den beiden ersten Versuchen, wenn auch nicht so prägnant.

Um einen Vergleich bezüglich der Wirkung des Thoriums bei den verschiedenen Applicationsmethoden anzustellen, haben wir den Blutdruck bei denselben Versuchsindividuen auch nach intravenöser Injection von Thorium-X-Lösung untersucht. Dabei stellte es sich heraus, dass die Einwirkung des Mittels eine schnellere und auch intensivere ist, wenn wir es auf dem Blutwege dem Körper einverleiben. Wir vermochten bei der Versuchsperson I den Blutdruck bis auf 98—122 mm herunterzudrücken.

Bei der Versuchsperson II und III war die Blutdrucksenkung ebenfalls schon nach wenigen Minuten auf das Individualminimum heruntergedrückt.

Es lässt sich aus diesen Versuchen sagen, dass wir sowohl durch die Emanation wie durch intravenöse Injection des Thorium X eine blutdrucksenkende Wirkung hervorrufen können. Es ist schwer zu sagen, ob das Thorium X als solches die Wirkung hervorruft oder aber dies eine specielle Wirkung der



Tabelle 14.

Blutdruckversuche bei Inhalation von Thorium-Emanation.

Nummer	Inhalations-Versuche	Blutdruck		Mittlerer Blutdruck	Druckamplitude
		Maximum	Minimum		
I	vor der Athmung	156	98	127	58
Herr M.	5 Minuten geathmet	150	96	123	54
Spitzen-	nach 12 Min. Pause 5 Min. geathmet	160	112	136	48
Tuberculose,	nach 11 Min. Pause 5 Min. geathmet	164	112	136	48
Rheumatismus	nach 9 Min. Pause 60 Min. geathmet	144	100	122	44
	am nächsten Tage vor der Athmung	138	94	116	44
	nach 8 Minuten Athmung	146	100	123	46
	am nächsten Tage vor der Athmung	134	94	114	40
	nach 11 Minuten Athmung	128	94	111	34
	nach 21 Minuten Athmung	120	86	103	34
	nach 36 Minuten Athmung	126	88	107	38
II	vor der Athmung	142	82	112	60
Herr W.	nach 15 Minuten Athmung	158	88	123	70
Spitzen-	nach 25 Minuten Pause	150	84	117	66
Tuberculose,	nach 5 Minuten Athmung	144	80	112	64
Rheumatismus	nach 9 Minuten Pause	146	96	121	50
	nach 60 Minuten Pause	144	100	122	44
	am nächsten Tage vor der Athmung	138	70	104	68
	nach 13 Minuten Athmung	126	74	100	52
	nach 29 Minuten Athmung	128	78	103	50
	nach 41 Minuten Athmung	128	74	101	54
	nach 50 Minuten Athmung	124	74	99	50
	nach 25 Minuten Pause	128	76	102	52
III	vor der Athmung	132	86	109	46
Herr L.	nach 9 Minuten Athmung	120	74	97	46
Spitzen-	nach 19 Minuten Athmung	120	78	99	42
Tuberculose,	nach 36 Minuten Athmung	128	76	102	52
Nebenhöhlen-	nach 47 Minuten Athmung	124	76	100	48
eiterung der	am nächsten Tage vor der Athmung	128	82	105	46
Nase	nach 12 Minuten Athmung	124	82	103	42
	nach 24 Minuten Athmung	124	84	104	40
	nach 38 Minuten Athmung	128	82	105	46
	nach 50 Minuten Athmung	128	82	105	46

Thoriumemanation resp. der Thoriumemanationsumwandlungsproducte darstellt. Diese Frage wird sehr schwer zu entscheiden sein, da die Thorium-X-Lösung niemals emanationsfrei applicirt werden kann. Sicher ist aus diesen Versuchen nur das zu schliessen, dass die Thoriumemanation blutdruckerniedrigend wirkt, und dass diese Wirkung von den Zerfallsproducten der Thoriumemanation unterstützt und unterhalten wird. Inwiefern hier eine Analogie mit der Radiumemanationswirkung besteht, ist nach dem bisher in der Litteratur niedergelegten Versuchsmaterial nicht zu entscheiden, da die Versuche im Radiumemanatorium mit viel zu schwachen Activitäten und verhältnissmässig sehr kurzer Versuchsdauer ausgeführt worden sind. Die Radiumemanation wird ja wegen ihrer verhältnissmässig langen Lebensdauer so schnell ausgeschieden, dass nur eingeringer Theil der Zerfallsproducte im Organismus zurückbleibt. Durch diesen Umstand wird sich theilweise die nur vorübergehende Wirkung der Radium-



emanation erklären lassen. Demgegenüber zerfällt die eingeathmete Thoriumemanation während der Dauer eines Kreislaufes, so dass die Zerfallsproducte im Körper verbleiben und eine intensive Wirkung entfalten können. Unsere Versuche zeigen, dass die Wirkung eine constante ist und, dass die Blutdruckerniedrigung auch dann bestehen bleibt, wenn sowohl die Emanation wie die Zerfallsproducte schon ausgeschieden sind.

Bei den in Frage kommenden Versuchspersonen ist die Ausscheidung resp. der Verbleib der radioactiven Substanz im Organismus ebenfalls verfolgt worden, und wir fanden ein Bestehen der Blutdrucksenkung noch lange, nachdem wir in den Exkrementen keine Activität nachweisen konnten.

Es sind Fälle vorhanden, wie z. B. der Fall 5, die selbst nach Einverleibung von sehr starker Activität (2320 elektrostatische Einheiten) keine Reaction zeigten. Der Fall 5 betraf eine an mittelmässig schwerer Epilepsie leidende Patientin mit nicht sehr ausgeprägten vasoneurotischen Symptomen und Bauchtumor. Die in der Norm unter denselben Versuchsbedingungen aufgenommenen Blutdruckuntersuchungen zeigen an verschiedenen Tagen Schwankungen zwischen 126 und 140 mm. Weder die sofort noch die nach Stunden aufgenommenen Bestimmungen zeigen irgendwelche Veränderungen bezüglich der Höhe oder der Amplitude des Blutdrucks. Die geringen Schwankungen liegen innerhalb der Fehlergrenzen der Bestimmungsmethode.

Ausser diesem Fall sehen wir mit Ausnahme des Falles 3, 13, 16 stets eine Erniedrigung des Blutdruckes. Es lässt sich im allgemeinen der Satz aufstellen, dass je höher der Blutdruck umso grösser der Sturz, und dass dieser Sturz wieder von der Grösse der angewendeten Activitätsmengen abhängt. Die schweren Arteriosklerosen zeigten die grössten Blutdruckabnahmen. Wir finden bei dem Fall 12 ein Herabsinken des maximalen Blutdruckes von 212 mm Hg auf 174 mm Hg und des Minimumdruckes von 120 auf 94 mm Hg bereits nach 20 Minuten nach der Einverleibung des Thorium X. Der Mitteldruck von 166 mm Hg war am 3. Tage nach der Einspritzung 132, am 5. Tage 135 und am 13. Tag noch immer auf 128 mm Hg gesunken.

Diesem Falle ähnlich ist der Versuch No. 9. Hier fiel während einer Stunde, wie aus der Tabelle ersichtlich, ganz allmählich der mittlere Druck von 171 auf 136. Im weiteren Verlaufe fiel der Blutdruck und zwar 4 Tage nach der Injection bis zu einem Mitteldruck von 120 mm. In unmittelbarer Folge der zweiten Injection war keine Wirkung auf den Blutdruck zu verzeichnen. Bis zum 12. Tage nach der Injection fiel der Blutdruck auf 132—86 mm Hg. Eine weitere Injection konnte den Blutdruck nicht zu weiterer Senkung bringen.

Aehnliche blutdrucksenkende Wirkung wie Fall 9 weist der Fall 4 auf, bei welchem der Blutdruck von 204—86 mm, also von 145 Mitteldruck in 4 Tagen auf 170—80 sank.

Der Fall 15 zeigte eine Blutdrucksenkung von 136—100 auf 126—96; dann der Fall 17, ein Sinken des maximalen Blutdrucks von 160 auf 134 mm Hg.



Tabelle 15.

Blutdruckversuche bei intravenöser Thorium-X-Darreichung.

Fall Nummer		Blutdruck Maximum	Blutdruck Minimum	Pulsdruck-Amplitude	Mittlerer Blutdruck	Bemerkung.
1	vor der Injection	144	98	46	121	Herr M. Spitzen-Tuberculose, Rheumatismus.
	10 Min. nach der Injection	130	100	24	118	
	25 Min. nach der Injection	140	98	42	119	
	70 Min. nach der Injection	122	98	24	110	
2	vor der Injection	156	90	66	123	Herr L. Spitzen-Tuberculose, Rheumatismus.
	5 Min. nach der Injection	126	80	46	103	
	45 Min. nach der Injection	120	80	40	100	
	90 Min. nach der Injection	126	80	46	103	
3	vor der Injection	130	80	50	105	Herr W. Spitzen-Tuberculose, Nebenhöhleneiterg. der Nase.
	55 Min. nach der Injection	132	82	50	107	
	105 Min. nach der Injection	128	90	38	109	
4	27. I. 1^{00} vor der Injection	204	86	118	145	Frau B. Angina tonsillaris.
	1 Stunde nach der Injection	198	90	102	147	
	28. I. 10^{30}	198	96	102	147	
		200	84	122	146	
	29. I. 8^{00}	198	84	114	141	
	30. I. 7^{30}	170	80	90	125	
5	29. I. 12^{10} vor der Injection	130	86	44	108	Frl. Chr. Epilepsie, Tumor. abdom.
	40 Min. nach der Injection	138	90	48	114	
	60 Min. nach der Injection	132	88	44	110	
	90 Min. nach der Injection	136	90	46	113	
	3 Stunden nach der Injection	136	88	48	112	
6	30. I. 12^{30} vor der Injection	152	98	54	125	Frl. G. Rheumatismus.
	10 Min. nach der Injection	148	96	52	122	
	60 Min. nach der Injection	170	96	80	136	
	1. II. 4^{30}	162	92	70	127	
	5. II. vor der zweiten Injection	166	96	70	131	
	15 Min. nach der Injection	152	92	60	122	
	30 Min. nach der Injection	142	92	50	117	
	45 Min. nach der Injection	150	94	56	122	
	60 Min. nach der Injection	148	90	58	119	
	7 Stunden nach der Injection	146	90	56	118	
	6. II. 8^{00}	166	86	80	126	
7	31. I. 12^{45} vor der Injection	180	98	82	139	Herr Kr. Gicht.
	15 Min. nach der Injection	174	98	76	136	
	30 Min. nach der Injection	170	98	72	134	
8	7. II. 12^{40} vor der Injection	176	98	78	137	Frl. Mi. Pneumonie.
	5 Min. nach der Injection	166	92	74	129	
	15 Min. nach der Injection	154	86	68	120	
	1 Stunde nach der Injection	160	84	76	122	
	4 Stunden nach der Injection	180	94	86	137	
	8. II. 1^{15}	164	100	64	132	
9	9. II. vor der Injection	234	108	126	171	Herr A. Fettsucht, Arteriosklerose.
	10. II. 15 Min. nach der Inject.	166	106	60	136	
	30 Min. nach der Injection	152	102	50	128	
	60 Min. nach der Injection	168	106	60	136	
	14. II. vor der Injection	150	90	60	120	
	20 Min. nach der Injection	152	94	58	122	
	40 Min. nach der Injection	150	90	60	120	



(Fortsetzung von Tabelle 15.)

Fall Nummer		Blutdruck Maxi-mum	Blutdruck Mini-mum	Pulsdruck-Amplitude	Mittlerer Blutdruck	Bemerkung.
	60 Min. nach der Injection	162	98	64	120	
	20. II. vor der Injection	132	86	48	110	
	45 Min. nach der Injection	130	86	46	109	
10	12. II. vor der Injection	158	84	74	121	Herr O. Myeloische Leukämie.
	nach der Injection	150	84	66	117	
	18. III.	138	90	48	114	
11	25. I. vor der Injection	202	104	72	153	Frau R. Carc. ventr. sec. Anämie.
	10 Min. nach der Injection	160	102	58	131	
	5 Stunden nach der Injection	198	100	98	149	
	26. I.	212	105	107	158	
	27. I.	204	108	96	156	
	29. I.	210	98	112	154	
12	3. II. vor der Injection	212	120	92	166	Herr Dr. R. Angina pectoris.
	nach der Injection	186	100	86	143	
	20 Min. nach der Injection	174	94	80	134	
	5. II.	168	96	72	132	
	7. II.	170	100	70	135	
	15. II.	150	106	44	128	
13	24. I. vor der Injection	146	76	70	111	Frau Spl. Nephritis. Luetica.
	nach der Injection	156	80	76	118	
	6 Stunden nach der Injection	156	86	70	121	
	25. I.	154	88	66	121	
	26. I.	156	94	62	125	
	27. I.	154	92	62	123	
	29. 1. vor der Injection	150	86	64	118	
	nach der Injection	150	86	64	118	
	8 Stunden nach der Injection	146	84	62	115	
14	22. I. vor der Injection	140	98	42	119	Herr Sch. Chron. Rheumatismus.
	nach der Injection	146	96	50	121	
	23. I.	122	88	43	105	
	24. I.	138	91	47	114	
	25. I.	122	94	28	108	
	29. I. vor der Injection	126	86	40	126	
	nach der Injection	132	80	52	106	
	30. I.	130	86	44	108	
	1. II.	122	88	34	105	
15	9. II. vor der Injection	136	100	36	115	Herr Schl. Angina pectoris.
	nach der Injection	126	96	30	111	
16	25. I. vor der Injection	198	128	70	163	Frau St. Angina pectoris.
	nach der Injection	188	124	64	156	
	5 Stunden nach der Injektion	196	108	88	152	
	26. I.	180	122	58	151	
	27. I.	206	120	86	164	
	29. I.	200	124	76	162	
17	9. II. vor der Injection	160	108	52	134	Herr Zsch. Angina pectoris.
	5 Min. nach der Injection	134	92	42	113	

Unter den arteriosklerotischen Fällen fanden wir ein vollkommen negatives Resultat im Falle 16, wo trotz der grossen Hypertonie unter Besserung der anginösen Beschwerden der Blutdruck kaum geändert wurde.



Die rheumatischen Kranken, die wir auch bezüglich des Blutdruckes untersuchten, zeigten theilweise eine Erniedrigung des Blutdruckes, theilweise gar keine Beeinflussung. So fiel z. B. im Fall 14 der Blutdruck nach der Injection von 140—98 während 3 Tagen auf 122—94. Nach einer weiteren Injection wurde der Blutdruck gar nicht beeinflusst und der niedrige Blutdruck hielt auch in der Folgezeit an.

Bei dem mit Gicht behafteten Fall 7 fanden wir eine geringe Beeinflussung des Maximaldruckes und Gleichbleiben des Minimumdruckes.

Eine Steigerung des Maximalblutdruckes konnten wir im Fall 6 und 11 beobachten; wir sahen nach 5 Tagen den Blutdruck im Fall 11 von 202—104 mm auf 210—98 steigen. Auffallend ist aber, dass in diesem Falle unmittelbar nach der Injection der Maximaldruck ca. um 40 mm abnahm, aber schon nach 3 Stunden seine Individualgrösse wieder erreichte.

Unter unseren Fällen ist noch bei dem Falle 8 mit Pneumonie eine Blutdrucksenkung von 176—78 auf 164—100 und bei einem Leukämischen (Fall 10) von 158—84 auf 138—90 in 6 Tagen nach der Injection zu verzeichnen, während im Fall 13, der an einer syphilitischen Nephritis erkrankt war, gar keine Veränderung zu bemerken war.

Wenn wir nach den Ursachen der Blutdruckerniedrigung fragen, so dürfen wir diese allein nicht in irgend einer Veränderung des Herzens und des Gefässsystems suchen. Es werden gewiss eine ganze Reihe von Veränderungen zu der Erniedrigung des Blutdruckes beitragen. Diese Veränderungen aber werden selbstverständlich nur die hydraulischen Druckbedingungen beeinflussen, da die hydrostatischen Verhältnisse durch die Einverleibung des Mittels in keiner Weise geändert werden können.

Die angeführten Untersuchungen am isolirten Herzen lassen bis zu einem gewissen Grade die Annahme zu, dass eine grössere Dehnbarkeit der Gefässe unter dem Einfluss des Thoriums eintritt. Die Dehnbarkeit des Herzens scheint in den erwähnten Versuchen am isolirten Herzen doch in der Richtung abgenommen zu haben, dass die diastolische Dehnbarkeit, ohne die systolische Contractionsfähigkeit dadurch zu beeinträchtigen, eine vollkommenere wird.

Wenn wir eine ähnliche Beeinflussung des Gefässsystems annehmen, so ist durch die Abnahme des Gefässtonus eine theilweise Erklärung für die Senkung des Blutdruckes gegeben. Wohl verstanden denken wir dabei nicht an eine vasodilatatorische Wirkung, sondern nur an eine Abnahme des Gefässtonus. Gegen die vasodilatatorische Wirkung spricht, dass die Aenderung sich hauptsächlich nur auf die Senkung des Maximumdruckes beschränkt, während der Minimumdruck fast in allen Fällen unverändert und manchmal erniedrigt, ja sogar manchmal erhöht gefunden wurde. Von einer Herabsetzung des peripheren Widerstandes, im Sinne einer Vasodilatation, kann also nur schwerlich die Rede sein. Eine plethysmographische Untersuchung würde die Frage nicht zur Entscheidung bringen können, da wir eine plethysmographische positive Aenderung nicht als vasodilatatorisch auffassen dürfen, weil doch die Möglichkeit nicht auszuschliessen ist, dass eine grössere Blutfülle des onkometrisch



registrirten Organs auch durch eine Verminderung des Gefässtonus hervorgerufen werden kann. Unsere klinische Erfahrung scheint auf eine Abnahme des arteriellen Gefässtonus hinzuweisen. Die natürliche Folge einer Erschlaffung der Arterienwandung ist, dass bei gleichbleibendem Minimaldruck im Arteriensystem die Blutmenge vermehrt wird. Eine weitere Folge dieser Blutverschiebung ist, dass dadurch das venöse System entlastet wird. Dieser Entlastung entsprechend haben wir bei cardialer Dyspnoe den Umstand, dass die Athmung leichter und regulärer wurde, als einen Ausdruck für die Besserung der circulatorischen Verhältnisse im kleinen Kreislauf angesehen. Es ist also der Gleichgewichtszustand zwischen der Füllung des Arterien- und Venensystems zu Ungunsten der venösen Füllung derart geändert, dass im Venensystem, also dort, wo eine Stauung des Blutes möglich ist, die Blutmenge verringert wird. So könnte man die prompte Wirkung auf die Athmung erklären.

Dass die radioactiven Stoffe im allgemeinen die gleiche Wirkung haben, geht schon aus den bisherigen Ergebnissen, die theilweise mit Radiumactivität und theilweise mit Thoriumactivität gewonnen wurden, hervor. Wenn also Loewy bei seinen plethysmographischen Versuchen an Hunden bei der Einwirkung der Radiumemanation eine verschiedene Füllung des Gehirns und der Lungen beobachtet hat, so können wir nach unserer Ueberlegung mit Loewy nicht hierin übereinstimmen, dass es sich, wie er annimmt, hier um verschiedene vasomotorische Wirkungen in den einzelnen Gefässgebieten handelt, sondern wir werden vielmehr die Volumenzunahme des Gehirns bei der Einwirkung von Radiumemanation darauf zurückführen, dass der Tonus der Gehirnarterien abgenommen hat und somit eine bessere Füllung desselben zu Stande kommen musste, während die Abnahme des Lungenvolumens darauf hinzuweisen scheint, dass die Blutmenge des kleinen Kreislaufes theilweise zu einer besseren Füllung des Arteriensystems verwandt wurde. Es wäre eine onkometrische Messung der Leber, wo sich die venösen Blutmassen noch am meisten stauen, sehr interessant. Selbstverständlich wird bei einer besseren Füllung der Arterien die Strömungsgeschwindigkeit eine geringere werden, und man müsste auf ganz besonderem Wege die Frage lösen, ob es sich um einen vasomotorischen Einfluss oder aber um ein Mittel handelt, welches nur dadurch erniedrigend wirkt, dass es den Tonus der Arterienwände herabsetzt.

Es wäre noch zu untersuchen, ob die Consistenz des Blutes durch die Thoriumeinwirkung eine Veränderung erfährt, und ob auch dadurch die Blutdrucksenkung mit beeinflusst wird. Es giebt keinen Anhaltspunkt dafür, dass durch die Einverleibung der radioactiven Substanz die Gesammtblutmenge abnimmt; wenigstens sind die momentan auftretenden Blutdrucksenkungen kaum durch die Massenveränderung des Blutes zu erklären. Es ist aber dieser Einfluss bei der Spätwirkung des Thoriums auf den Blutdruck nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen, da wir doch fast in allen Fällen eine starke Zunahme der Diurese und auch eine entsprechende Gewichtsabnahme beobachten konnten.

Wir haben die hämodynamischen Verhältnisse beim Menschen



unter dem Einfluss des Thorium X nach der von Plesch[1]) publicirten Methode untersucht und kamen in einem Falle zu dem in der Tabelle 16 zusammengestellten Resultat.

Tabelle 16.

	Vor der Injection	Nach der Injection
O_2-Verbrauch des Körpers pro Minute in ccm	302	352,0
O_2-Capacität des Blutes in Vol.-Proc.	14,2	14,2
CO_2-Spannung in mm Hg im venösen Blut	38,3	40,8
O_2-Spannung in mm Hg im venösen Blut	28,9	34,0
Proc. O_2-Sättigung des venösen Blutes	50	58
O_2 im arteriellen Blut in Vol.-Proc.	7,1	5,85
Pulsfrequenz	82	76
Druck Maximum	152	136
Druck Minimum	98	96
Mittlerer Blutdruck	125	116
Minuten-Blutvolumen in ccm	4326	6000
Herzschlag-Volumen in ccm	52,7	79,0
Gesammte Herzarbeit pro Minute in mkg	10,2	13,4

Wir wissen, dass die Schlagfrequenz einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf den Blutdruck ausüben kann. Je schneller der Pulsschlag, um so höher muss bei sonst gleichbleibenden Bedingungen der Blutdruck werden, während die Verminderung der Schlagfrequenz eine Blutdrucksenkung hervorrufen muss. Wir haben, wie aus der Tabelle 16 ersichtlich ist, sowohl bei der Athmung von Thoriumemanation wie nach intravenöser Einverleibung des Thorium X in vielen Fällen eine beträchtliche Abnahme der Pulsfrequenz sehen können. In manchen Fällen sehen wir z. B. nach $1^1/_2$ Stunden eine Erniedrigung von 62 auf 54, die aber dann nach 4 Stunden wieder bis 68 ansteigt. In anderen Fällen wieder ist keine Beeinflussung zu constatiren. Experimentell konnte aber die Verlangsamung des Herzschlages, besonders beim Kaltblüterherzen, constatirt werden.

Der Sauerstoffverbrauch hat sich nicht nur in dem hier angeführten Versuch vermehrt; wir fanden vielmehr in den weiter unten angeführten Stoffwechselversuchen, dass der Stoffwechsel in der Mehrzahl der Fälle ansteigt. Interessant ist, dass nach der Anwendung des Thorium das venöse Blut mit einem höheren Procentgehalt an Sauerstoff zu dem Herzen zurückkehrt als vorher. Auf die Concentration resp. O_2-Capacität des Blutes scheint das Thorium X keinen Einfluss zu haben. Aus diesen Daten resultirt für unseren Fall eine Zunahme der vom Herzen in einer Minute umgetriebenen Blutmenge von 4326 auf 6000 ccm. Das Herzschlagvolumen ist von 52 auf 79 ccm gestiegen. Dass die Arbeitsleistung des Herzens nicht proportional dieser gesteigerten Blutbeförderung gestiegen ist (10,2 : 13,4) findet seine Ursache in der Abnahme des mittleren Blutdruckes.

1) Plesch, Hämodynamische Studien. 1909. Berlin, Hirschwald.



7. Stoffwechsel.

Bezüglich des Stoffwechsels sind wir zu Resultaten gelangt, die wir hier nach unseren Protokollen wiedergeben, ohne uns auf die Deutung einzulassen, weil die Ergebnisse mit den theoretischen Vorstellungen, die wir über den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduction besitzen, in Widerspruch zu stehen scheinen. Wir haben unsere Untersuchungen an dem Zuntz-Geppert'schen Respirationsapparat vorgenommen, und es handelt sich dabei um kurzdauernde Respirationsversuche, die wir im Anschluss an die Thoriumverabreichung vorgenommen haben und meistentheils so ausgeführt wurden, dass wir in einer continuirlichen Reihe den respiratorischen Stoffwechsel eine Zeit lang verfolgt haben. Die Normalzahlen stellen Ruhe-Nüchternwerthe dar. Wir haben Versuche sowohl nach der Emanations-Inhalation des Thorium X sowie auch nach der intravenösen Darreichung angestellt. Wie aus den Tabellen ersichtlich, ist ein einheitliches Resultat dabei nicht herausgekommen, es zeigten sich vielmehr individuelle Differenzen bezüglich der Grösse und Richtung des Ausschlages. Allgemein konnten wir eine Erhöhung des Stoffwechsels constatiren mit einer Disproportionalität des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureproduction, wodurch in gewissen Fällen die theoretisch nicht erklärbare Steigerung des respiratorischen Quotienten bis zu 1,4 zu Stande gekommen ist.

Die erste Gruppe (Tabellen 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23) umfasst die Respirationsuntersuchungen bei Inhalation der Thorium-Emanation in einer Stärke von 150 elektrostatischen Einheiten. Die Untersuchung wurde ausgeführt, indem die Thorium X-Lösung in eine Waschflasche mit breiter, kaum einen respiratorischen Widerstand bietenden Einrichtung in die Zuleitungsröhre des Respirationsanalysenapparates eingeschaltet war, während die Ausathmungsluft in bekannter Weise durch die Gasuhr geleitet wurde. Die Flüssigkeitshöhe betrug in der Emanationsflasche 5 cm. Der Ruheversuch wurde dementsprechend mit einem Athmungswiderstand von 5 cm Wasser ausgeführt.

Tabelle 17.

	Vor	Nach		
	der Inhalation			
Dauer der Untersuchung in Minuten	11	15	5	
Minuten nach Thorium-Athmung	0	(1—) 3—18	(18—) 43—48	
Blutdruck, gemessen nach Minuten	—	18	32	43
„ Maximum	142	158	150	144
„ Minimum	86	88	84	80
Athemfrequenz	7	3	9	
Puls	—	92	76	
In der Ausathmungsluft: CO_2 in Procenten	3,45	5,17	4,06	
In der Ausathmungsluft: O_2 „ „	16,25	14,20	15,62	
In der Ausathmungsluft: O_2-Verbrauch in Proc.	4,71	6,76	5,34	
Respirations-Volumen pro Min.	4,24	3,95	4,83	
Athemtiefe	69	151	61	
CO_2-Production pro Min.	146,5	202,2	196,5	
O_2-Verbrauch pro Min.	200,0	266,5	256,8	
CO_2-Production pro Kilogramm	2,61	3,66	3,51	
O_2-Verbrauch pro Kilogramm	3,57	4,77	4,59	
Respirations-Quotient	0,744	0,765	0,764	



Fall I betrifft einen an leichter Spitzenaffection leidenden Patienten im Alter von 23 Jahren und von 56 kg Körpergewicht.

Bei dieser Untersuchung, die $^3/_4$ Stunden gedauert hat, ist das Ansteigen des respiratorischen Volumens nicht sehr gross. Die Kohlensäureproduction steigt aber sehr beträchtlich von 146 auf 202 und auch der Sauerstoffverbrauch ist von 200 auf 266 gestiegen. In diesem Falle zeigt der respiratorische Quotient keine besondere Veränderung.

Die Constanz der Untersuchungsergebnisse beweist Tabelle 18, die nach einigen Tagen bei demselben Patienten gefunden wurde. Der Ruhe-Nüchternwerth der beiden Versuche zeigt eine überaus gute Uebereinstimmung. Wir sehen wieder den Anstieg des O_2-Verbrauches, und zwar von 170 auf 274 in maximo. Der Anstieg tritt nicht sofort, sondern, wie wir auch in den späteren Untersuchungen sehen werden, erst nach einer Weile auf. Der O_2-Verbrauch erreicht in diesem Versuch nach 40 Minuten seinen Höhepunkt, um dann langsam abzunehmen.

Tabelle 18.

	Vor	Nach					
	der Thorium-Inhalation						Mittelwerth
Dauer d. Untersuchung in Minuten	6	11	16	12	9	10	—
Minuten nach Thorium-Athmung	9—15	2—13	13—29	29—41	41—50	50—60	—
Blutdruck, gemessen nach Minuten	—	10	25	38	57	25	—
„ Maximum	—	126	128	128	124	128	—
„ Minimum	—	74	78	74	74	76	—
Athemfrequenz	—	4	6	6	8	11	—
Puls	—	84	84	84	80	88	—
In der Ausathmungsluft: CO_2 in Procenten	4,96	4,48	4,28	4,46	4,08	3,68	—
In der Ausathmungsluft: O_2 in Procenten	15,38	15,39	15,60	14,73	16,21	16,29	—
In der Ausathmungsluft: O_2-Verbrauch in Proc.	5,58	5,57	5,36	6,23	4,75	4,67	—
Respirations-Volumen pro Min.	3,05	4,13	3,83	4,41	4,48	4,80	4,33
CO_2-Production pro Min.	151,5	185,0	164,0	196,9	186,0	176,4	181,7
O_2-Verbrauch pro Min.	170,5	230,0	205,9	274,5	212,5	224,0	229,4
CO_2-Production pro Kilogramm	2,68	3,27	2,90	3,48	3,29	3,12	3,21
O_2-Verbrauch pro Kilogramm	3,02	4,07	3.63	4,86	3,75	3,95	4,05
Respirations-Quotient	0,890	0,806	0,798	0,716	0,859	0,788	—

Der Fall II betrifft einen 50jährigen, an mittelschwerer Tuberculose leidenden Mann von 54,3 kg Körpergewicht. In diesem Falle (Tabelle 19) sehen wir an dem Mittelwerth ebenfalls eine Steigerung sowohl der Kohlensäureproduction wie des O_2-Verbrauches. Auch der respiratorische Quotient ist von 0,65 bis auf Mittel 0,78 gesteigert. In merkwürdiger Weise aber geht in den einzelnen Etappen der Untersuchung nicht gleichmässig die Steigerung des Stoffwechsels vor sich. In den ersten 10 Minuten finden wir einen Abfall sowohl der Sauerstoff- wie Kohlensäurewerthe, und zwar von 148 auf 141 resp. von 224 auf 192. In der Folge aber steigen die Werthe an und erreichen nach 43 Minuten Thorium-Athmung den Werth von 236,2 CO_2-Production pro Minute, resp. 311,0 ccm O_2-Verbrauch pro Minute. Wir haben also eine procentische Zunahme des Sauerstoffverbrauches von ca. 30 pCt. zu verzeichnen.



Tabelle 19.

	Vor	Nach					
	der Thorium-Inhalation					Mittelwerth	
Dauer der Untersuchung in Minuten	10	5		5	5	9	60
Minuten nach Thorium-Athmung .	0	(1-) 5-10		(10-)22-27	(27-)38-43	146	144
Blutdruck, gemessen nach Minuten	vor dem Versuch	10	13	27	41	96	100
„ Maximum	148	156	150	160	164	—	
„ Minimum	88	98	96	112	112	—	
Athemfrequenz	22	11	12	12	12	—	
Puls	112	100		100	104	—	
In der Ausathmungsluft: CO_2 in Procenten .	2,75	2,79		3,16	2,82	—	
In der Ausathmungsluft: O_2 in Procenten . .	16,77	17,15		17,30	17,25	—	
In der Ausathmungsluft: O_2-Verbrauch in Proc.	4,19	3,81		3,66	3,71	—	
Respirations-Volumen pro Min. . .	5,41	5,06		5,65	8,38	6,36	
CO_2-Production pro Min.	148,9	141,5		178,5	236,2	185,4	
O_2-Verbrauch pro Min.	224,2	192,8		203,5	311,0	235,8	
CO_2-Production pro Kilogramm .	2,76	2,61		3,27	4,35	3,41	
O_2-Verbrauch pro Kilogramm . .	4,10	3,55		3,69	5,73	4,32	
Respirations-Quotient	0,656	0,730		0,864	0,760	0,783	

Auch die Tabellen 20 und 21 beziehen sich auf denselben Fall II, weil es uns doch darauf ankam, zu studiren, ob diese Aenderungen des Stoffwechsels accidentelle sind, oder aber ob diese Veränderungen für das betreffende Individuum nach Darreichung von Thorium-Emanation constant sind. Es stellte sich in der That heraus, dass in der Tabelle 20, die eine weitere, nach einigen Tagen ausgeführte Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels enthält, bei übereinstimmenden Ruhe-Nüchternwerthen in den ersten Minuten nach der Inhalation eine Senkung des Sauerstoffverbrauches eintritt. Wir sehen hier eine Steigerung des Kohlensäurewerthes, so dass der respiratorische Quotient von 0,7 auf 1,2 ansteigt. Diesen Anstieg des respiratorischen Quotienten konnten wir in einer späteren Untersuchung (Tabelle 21) nicht constatiren, in auffallender Weise aber ein nicht unerhebliches Schwanken desselben. Auch hier ist der Sauerstoffverbrauch während der Inhalation erhöht.

Tabelle 20.

	Vor	Nach	
	der Inhalation		
Dauer der Untersuchung in Minuten . .	10	8	
Minuten nach Thorium-Athmung . . .	23	5—13	
Blutdruck, gemessen nach Minuten . . .	—	4	21
„ Maximum	—	146	154
„ Minimum	—	100	100
Athemfrequenz	12	13	
Puls	104	90	
In der Ausathmungsluft: CO_2 in Procenten . . .	2,36	3,01	
In der Ausathmungsluft: O_2 in Procenten . . .	17,90	18,55	
In der Ausathmungsluft: O_2-Verbrauch in Procenten	3,06	2,41	
Respirations-Volumen pro Min.	5,06	5,38	
CO_2-Production pro Min.	119,9	162,0	
O_2-Verbrauch pro Min.	155,2	129,8	
CO_2-Production pro Kilogramm	2,21	2,98	
O_2-Verbrauch pro Kilogramm	2,86	2,39	
Respirations-Quotient	0,772	1,249	



Tabelle 21.

	Vor	Nach			
	der Thorium-Athmung				Mittelwerth
Dauer der Untersuchung in Minuten	10	10	14	12	—
Minuten nach Thorium-Athmung	18	2—12	12—26	26—38	—
Blutdruck, gemessen nach Minuten	30	11	21	36	—
„ Maximum	130	128	120	126	—
„ Minimum	94	94	86	88	—
Athemfrequenz	14	14	15	13	—
Puls	98	98	92	92	—
In der Ausathmungsluft: CO_2 in Procenten	2,72	2,51	2,54	2,56	—
In der Ausathmungsluft: O_2 in Procenten	17,50	17,41	17,44	17,74	—
In der Ausathmungsluft: O_2-Verbrauch in Procenten	3,46	3,54	3,52	3,22	—
Respirations-Volumen pro Min.	4,95	5,08	5,26	4,88	—
CO_2-Production pro Min.	134,5	127,5	134,0	125,0	128,8
O_2-Verbrauch pro Min.	171,4	180,0	185,9	157,5	174,5
CO_2-Production pro Kilogramm	2,03	1,93	2,20	1,89	2,01
O_2-Verbrauch pro Kilogramm	2,58	2,72	2,81	2,38	2,64
Respirations-Quotient	0,785	0,709	0,722	0,795	—

Der Fall III, Tabelle 22, betrifft einen 28 jährigen, an mittelschwerer Tuberculose leidenden Mann von 66,2 kg Körpergewicht. In diesem Falle untersuchten wir eine Stunde lang den respiratorischen Stoffwechsel, und wir konnten auch hier die Steigerung des O_2-Verbrauches verzeichnen.

Es scheint, dass das Thorium nur nach längerer Zeit diese Wirkung entfaltet hat, denn wir sehen die Steigerung des O_2-Verbrauches von 200 auf 240 ccm erst nach 45 Minuten auftreten. Für dieses Individuum sei ein geringer Abfall des respiratorischen Quotienten verzeichnet.

Tabelle 22.

	Vor	Nach				Mittelwerth
	der Thorium-Inhalation					
Dauer der Untersuchung in Minuten	10	12	16	17	15	—
Minuten nach Thorium-Athmung	—	0—12	12—28	28—45	45—60	—
Blutdruck, gemessen nach Minuten	6	9	19	36	47	—
„ „ Maximum	132	120	120	128	124	—
„ „ Minimum	86	74	78	76	76	—
Athemfrequenz	16	18	14	15	15	—
Puls	80	76	92	88	88	—
In der Ausathmungsluft: CO_2 in Procenten	3,01	3,15	3,43	3,34	3,55	—
In der Ausathmungsluft: O_2 in Procenten	17,97	17,25	17,80	17,30	16,60	—
In der Ausathmungsluft: O_2-Verbrauch in Proc.	2,99	3,71	3,71	3,66	4,36	—
Respirations-Volumen pro Minute	6,67	5,62	5,31	5,53	5,37	5,37
CO_2-Production pro Minute	201,0	17,74	182,3	184,5	190,5	183,7
O_2-Verbrauch pro Minute	199,5	208,2	196,5	202,0	239,8	204,2
CO_2-Production pro Kilogramm	3,30	2,68	2,75	2,78	2,88	2,77
O_2-Verbrauch pro Kilogramm	3,10	3,75	2,99	3,79	3,61	3,42
Respirations-Quotient	1,005	0,847	0,900	0,913	0,814	—

Auch bei einer weiteren Untersuchung (Tabelle 23) haben wir in diesem Falle eine geringe Senkung des Respirations-Quotienten constatiren können. Die Steigerung des Stoffwechsels aber ist nicht in so hohem Maasse erfolgt wie in der ersten Versuchsreihe. Das Maximum des

Anstieges war nach einer Inhalationsdauer von 20 Minuten zu beobachten, es stieg der Sauerstoffverbrauch von 221 ccm auf 247,5 ccm.

Tabelle 23.

	Vor	Nach					
	der Thorium-Inhalation						Mittelwerth
Dauer d. Untersuchung in Minuten	4	4	12	9	10	10	—
Minuten nach Thorium-Athmung	—	(1-)5-9	9—21	21—30	30—40	40—50	—
Blutdruck, gemessen nach Min.	10	12	24	38	50	—	—
„ „ Maximum	128	124	124	128	128	—	—
„ „ Minimum	82	82	84	82	82	—	—
Athemfrequenz	18	20	19	20	20	20	—
Puls	90	90	92	90	88	84	—
In der Ausathmungsluft: CO_2 in Procenten	2,64	2,43	2,59	2,61	2,55	2,69	—
In der Ausathmungsluft: O_2 in Procenten	17,55	17,78	17,65	17,50	17,65	17,35	—
In der Ausathmungsluft: O_2-Verbr. in Proc.	3,41	3,23	3,31	3,76	3,31	3,61	—
Respirations-Volumen pro Minute	6,49	6,20	7,47	6,27	6,33	6,26	—
CO_2-Production pro Minute	171,4	150,8	194,0	163,8	161,4	168,5	167,7
O_2-Verbrauch pro Minute	221,0	200,8	247,5	208,0	209,5	226,0	218,3
CO_2-Production pro Kilogramm	2,59	2,27	2,93	2,47	2,44	2,55	2,53
O_2-Verbrauch pro Kilogramm	3,34	3,03	3,74	3,14	3,17	3,41	3,30
Respirations-Quotient	0,775	0,754	0,783	0,754	0,770	0,745	—

Die zweite Serie unserer Untersuchungen umfasst Untersuchungen, die im Anschluss nach Darreichung von intravenösen Injectionen von Thorium X angestellt wurden. Die Patientin, deren Untersuchungsergebnisse in der Tabelle 24 zusammengefasst sind, litt an chronischem Muskelrheumatismus und an Vasoneurose geringeren Grades, hatte einen Bauchtumor und war auch epileptisch. Sie wog 60,5 kg und war 21 Jahre alt. Die Patientin erhielt 500 elektrostatische Einheiten intravenös. Auch hier sehen wir so wie nach der Inhalation ein stetes Ansteigen des respiratorischen Stoffwechsels, der sich besonders in der erhöhten CO_2-Production kundgiebt und zu dem Anstieg des respiratorischen Quotienten von 0,8—1,3 geführt hat.

Tabelle 24.

	Vor	Nach		
	der Thorium-Injection			
Dauer der Untersuchung in Minuten	1—16	17	13	11
Minuten nach der Injection	—	40	65	100
Puls	84	94	90	86
Athemfrequenz	8	7	12	11
Blutdruck, gemessen nach Minuten	20	40	60	90
„ „ Maximum	130	138	132	136
„ „ Minimum	86	90	88	90
In der Ausathmungsluft: CO_2 in Procenten	3,89	4,74	5,06	6,13
In der Ausathmungsluft: O_2 in Procenten	16,20	15,98	16,10	16,32
In der Ausathmungsluft: O_2-Verbrauch	4,76	4,98	4,86	4,64
Respirationsvolumen pro Minute	4,00	3,95	4,54	4,13
CO_2-Production pro Min.	155,8	187,1	230,0	252,5
O_2-Verbrauch pro Minute	191,0	197,0	220,8	191,5
CO_2-Production pro Kilogramm	2,35	3,09	3,80	4,18
O_2-Verbrauch pro Kilogramm	2,88	3,25	3,65	3,16
Respirations-Quotient	0,815	0,951	1,082	1,32

Der Fall II betrifft eine Patientin mit acutem Gelenkrheumatismus, von 21 Jahren und 64 kg Körpergewicht. Sie erhielt eine intravenöse Injection von 470 elektrostatischen Einheiten. — Wie aus Tabelle 25 ersichtlich, stieg in diesem Falle der respiratorische Quotient 34 Minuten nach der Injection von 1,05 auf 1,40. — Der Sauerstoffverbrauch zeigt schon in den ersten 11 Minuten nach der Injection einen Anstieg von 3,42 auf 4,34, um in den darauf folgenden 10 Minuten auf 3,62 zu sinken. Die Senkung bleibt aber nicht bestehen, denn wir sehen in der 34. Minute nach der Injection den Werth von 4,3 O_2 pro Kilogramm. — Zeigt der Sauerstoffverbrauch eine temporäre Abnahme, so steigt die CO_2-Production pro Kilogramm und Minute stetig an, und erreicht eine Höhe von 6,03 ccm pro Kilogramm.

Tabelle 25.

	Vor	Nach		
	der Injection			
Dauer der Respirations-Untersuchung in Minuten	1—12	1—11	11—22	22—34
Puls	74	77	77	78
Athemfrequenz	22	23	22	24
Blutdruck, gemessen nach Minuten		15	30	45
„ Maximum	166	152	142	150
„ Minimum	96	92	92	94
In der Ausathmungsluft, CO_2 in Procenten	3,95	4,18	4,41	6,32
„ „ „ O_2 in Procenten	17,23	16,43	17,00	16,45
„ „ „ O_2-Verbrauch in Procenten	3,73	4,53	3,96	4,51
Respirations-Volumen pro Minute	5,87	6,14	5,85	6,10
CO_2-Production pro Minute	232,0	256,2	258,0	386,0
O_2-Verbrauch pro Minute	219,0	278,0	232,0	276,0
CO_2-Production pro Kilogramm	3,62	4,00	4,03	6,03
O_2-Verbrauch pro Kilogramm	3,42	4,34	3,62	4,30
Respirations-Quotient	1,058	0,924	1,116	1,400

Der Fall III (Tabelle 26) betrifft eine Patientin von 34 Jahren, mit chronischem Muskelrheumatismus. Sie wog 73 kg und erhielt eine Dosis von 620 elektrostatische Einheiten intravenös.

Tabelle 26.

	Vor	Nach	
	der Injection		
Dauer der Respirations-Untersuchung in Minuten	11	1—10	10—21
Puls	76	76	—
Athemfrequenz	20	16	—
Blutdruck, gemessen nach Minuten		66	—
„ Maximum	156	156	—
„ Minimum	98	106	—
In der Ausathmungsluft, CO_2 in Procenten	4,48	3,33	4,74
„ „ „ O_2 in Procenten	14,76	17,09	15,95
„ „ „ O_2-Verbrauch in Proceuten	6,20	3,87	5,01
Respirations-Volumen pro Minute	5,31	4,87	4,88
CO_2-Production pro Minute	238,0	162,5	231,5
O_2-Verbrauch pro Minute	329,0	188,5	244,5
CO_2-Production pro Kiloaramm	3,25	2,22	3,17
O_2-Verbrauch pro Kilogramm	4,51	2,58	3,35
Respirations-Quotient	0,722	0,860	0,944



Wir verfolgten den Stoffwechsel 21 Minuten nach der Injection und wir fanden im Gegensatz zu den bisherigen Versuchen eine Abnahme sowohl des Sauerstoffverbrauchs als auch der Kohlensäureproduction, aber nicht in normalem Verhältniss, denn der respiratorische Quotient stieg von 0,72 auf 0,94. Leider musste die Untersuchung aus äusseren Gründen abgebrochen werden und es scheint nicht ausgeschlossen, dass wir in diesem Falle die Untersuchung in der Periode des Abfalles, wie wir das in Tabelle 22 beobachten konnten, abgebrochen haben und wir können es nicht ausschliessen, dass bei genügend langer Beobachtung wir auch hier einen Anstieg des respiratorischen Stoffwechsels hätten beobachten können.

8. Bakterien.

Um zu prüfen, welchen Einfluss das Thorium X auf die Vermehrung von Bakterien besitzt, haben wir einen virulenten Coli-Stamm benutzt. Wir haben von einer Bakterienaufschwemmung die gleichen Mengen auf Agarplatten gegossen, denen Activitäten von verschiedenster Stärke beigemengt war. Wir haben Culturen auf Platten angesetzt, die 5000, 1000, 500, 300, 100, 50, 10 und 0,1 elektrostatische Einheiten enthielten. Die Platte, die 5000 elektrostatische Einheiten enthielt, zeigte eine geringe Wachsthumshemmung gegenüber allen übrigen Platten, die einen recht gleichmässigen Wuchs des Stammes aufwiesen. Eine weitere Prüfung auf Bakterien haben wir nicht vorgenommen, und wir bekennen die Mangelhaftigkeit der Untersuchung dieser Frage. Es steht noch aus erstens verschiedene Stämme auf ihre Fortpflanzungsfähigkeit, andrerseits die Virulenz der auf Thoriumboden gewachsenen Bakterien zu prüfen. Wir haben die Beantwortung dieser Frage vorläufig besonders deshalb zurückgestellt, weil die klinische Erfahrung, die wir bei den verschiedensten Bakteriämien mit dem Thorium X gesammelt haben, für ein positives Resultat nicht ermuthigend war.

9. Pharmakodynamik.

Die pharmakologische Wirkung der seltenen Erden, zu denen auch das Thorium gehört, ist sozusagen garnicht erforscht. Wir kennen also über das Thorium selbst, sowie über das Mesothorium resp. über den Umwandlungsproducten der Thoriumreihe, abgesehen von den radioactiven Wirkungen, keine andere Wirkung. Der zukünftigen Forschung ist es vorbehalten, diese Stoffe näher zu studiren; in unserem Versuch kommt das Thorium als solches sowie event. Verunreinigungen kaum in Betracht. Die eingespritzten Thorium X-Mengen sind bezüglich ihres Gewichts so gering (sie stehen in maximo in der achten Decimale eines Grammes), dass wir kaum mit einer anderen wie radioactiven Wirkung zu rechnen haben. Das von uns verwendete Präparat konnte stets als absolut reine Thorium X-Lösung agnoscirt werden.

Die starke Strahlenwirkung der Thorium X-Lösung können wir am besten an der Figur 8 demonstriren. Wir haben auf eine verschlossene photographische Kasette die goldene Kette gelegt und hingen darüber eine kleine zur intravenösen Injection dienende Ampulle



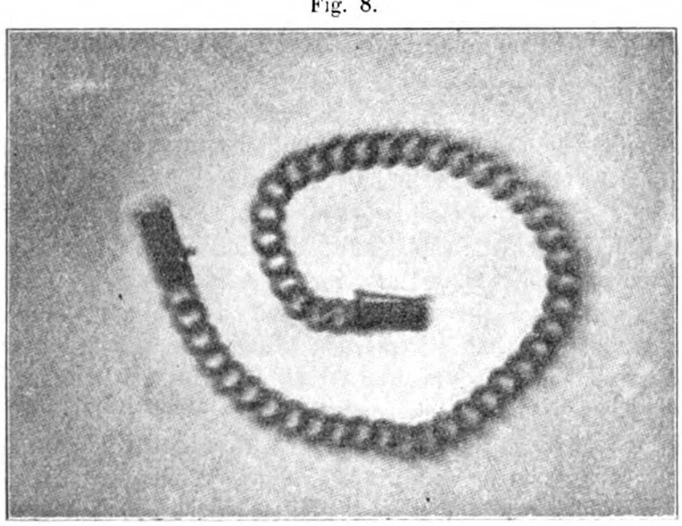
der Thorium X-Lösung von 7000 elektrostatische Einheiten Stärke; das Bild wurde von 5 cm Entfernung in einer Expositionsdauer von 5 Minuten gewonnen.

Die zur intravenösen Injection dienende Thorium X-Lösung ist wasserklar, bildet selbst nach längerem Stehen keinen Niederschlag. Als Lösungsmittel wird Kochsalzlösung verwendet und wird in sterilisirten Ampullen dispensirt.

Die Frage über die Wirkung des Thorium X ist noch völlig unaufgeklärt. Bevor wir das Thorium zu therapeutischen Zwecken beim Menschen angewendet haben, mussten wir uns zuerst natürlich über die Giftigkeit des Präparates informiren.

Wir haben an den üblichen Versuchsthieren die Giftdosis festzustellen gesucht. Als Ergebniss dieser Forschungen können wir von grossen individuellen vielleicht auch Rassendifferenzen berichten. So haben wir im Verhältniss zu den Säugethieren eine grosse Wider-

Fig. 8.



standsfähigkeit bei Fröschen gesehen. Es vertrugen Frühlingsfrösche von einem Gewicht von 30 bis 40 g 1000 elektrostatische Einheiten Thorium X ohne Weiteres.

Auf Mäuse von 10 bis 16 g wirkten bereits 20 elektrostatische Einheiten tödtlich, wenn auch gewisse Thiere nach Dosen von Tausenden elektrostatische Einheiten einige Tage im Leben blieben.

Meerschweinchen von einem Gewicht von 150 bis 200 g haben wir von 30 elektrostatischen Einheiten sterben sehen, bisweilen aber überlebten Thiere eine Dosis von 150 elektrostatischen Einheiten.

Hunde haben sich auch recht verschieden verhalten. Wir haben einen Hund von 7 kg bei einer Dosis von 400 elektrostatischen Einheiten verloren, dagegen hat einer mit 6 kg 1200 elektrostatische Einheiten gut vertragen. Ein Hund von $10^1/_2$ kg hat nach einer Dosis von 6500 elektrostatischen Einheiten 6 Tage lang gelebt. Nach der Section fand sich der Magen von blutigen Flecken bedeckt; die Oberfläche der Nieren, die Harnblase und auch das Peritoneum zeigten Hämorrhagien.



Kaninchen, die wir zwecks histologischer Untersuchung mit 4 bis 20 000 elektrostatischen Einheiten vergifteten, überlebten alle den dritten Tag, überlebten aber nicht den 8. Tag.

Aus all diesen Versuchen könnten wir also die tödtliche Dosis von 10 000 elektrostatischen Einheiten für einen erwachsenen Menschen von 60 kg berechnen, wenn wir nicht andererseits durch die Orth'sche Publication[1]) darüber belehrt würden, dass bereits 5000 elektrostatische Einheiten tödtlich wirken können. In dem von Orth publicirten Fall handelte es sich um eine 47jährige Frau, die mit der Angabe, Blutungen aus dem Darmcanal, zur Section eingeliefert worden ist. „Es fanden sich bei der Section von Organveränderungen im Wesentlichen Veränderungen, die man ganz im Allgemeinen als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese bezeichnen kann, denn an den verschiedensten Stellen des Körpers waren Blutungen. Ganz besonders ausgezeichnet ist der Magen-Darmcanal. Der Magen hat einen grossen schwarzrothen Fleck, ganz besonders schwer ist der Mastdarm erkrankt, die Schleimhaut ist ganz schwarzroth bis in die Flexura sigmoidea. Die Harnblase ist mit kleinen rothen Flecken gesprenkelt, diese rothen Flecke fanden sich auch noch an anderen Stellen. Im Darm sind besonders im Coecum und im Colon ascendens hämorrhagische Veränderungen; auch der Dünndarm war ganz roth. — In anderen Organen fanden sich ebenfalls Blutungen, besonders waren die beiden Nieren befallen. Die ganze Oberfläche der Nieren war mit feinen Blutpünktchen besprenkelt. In der Leber fanden sich zahlreiche Blutungen." Es unterliegt für uns gar keinem Zweifel, dass es sich in diesem Falle um ein gegen Thorium hochempfindliches Individuum gehandelt hat. Nichts destoweniger müssen wir auf Grund dieser Erfahrung die Dosis von 5000 elektrostatischen Einheiten als eine das Leben bedrohende Dosis bezeichnen.

Es bestehen sehr grosse individuelle Unterschiede, da einige das Mittel sehr gut vertragen, während bei anderen die Anwendung von höchst unliebsamen Nebenerscheinungen begleitet wird. In einzelnen Fällen haben wir bei derselben Technik der intravenösen Application an der Injectionsstelle Veränderungen gesehen, die wir bei stärkeren Präparaten in anderen Fällen nicht beobachten konnten. In der weitaus überwiegenden Anzahl der Fälle ist die Injection weder schmerzhaft noch in der Folge den Patienten belästigend. In einigen Fällen tritt gleich nach der Injection ein nicht gar zu heftiger Schmerz auf, die Injectionsstelle zeigt dabei momentan gar keine Veränderung. Erst nach 2 bis 4 Tagen ist um die Injectionsstelle herum eine entzündliche bläulichrothe Verfärbung bemerkbar, die meistens durch einen blassen Rand scharf abgegrenzt ist. Nach weiteren 2 bis 3 Tagen ist auch das untere Hautzellgewebe infiltrirt, und eine Schwellung der ganzen Region tritt auf. Wir konnten niemals eine Lymphangitis oder Lymphadenitis in den benachbarten Drüsen auftreten sehen. Bei den allermeisten Fällen, die eine derartige Veränderung an der Injectionsstelle aufweisen konnten, ist die geschilderte Schwellung zurückgegangen, die Verfärbung blasste ebenfalls

1) Orth, Verhandlungen der Berliner med. Gesellsch. 1912.



ab, und nach 3 bis 4 Wochen war ausser einem kleinen fibrösen Knötchen nichts Besonderes zu bemerken. Wir haben im Ganzen aber drei Fälle zu verzeichnen gehabt, bei welchen diese scharf demarkirte Verfärbung und die diffuse Infiltration nicht verschwand, sondern exulcerirte. Es sei nochmals betont, dass diese Veränderungen in keinem stricten Verhältniss mit der Stärke des angewendeten Präparates stehen, denn wir haben das schwerste Thoriumulcus in einem Falle beobachten können, bei dem nicht mehr wie 600 elektrostatische Einheiten einverleibt worden waren.

Die Exulceration hat eine ganz eigenthümliche Entwicklung. Zunächst kommt entsprechend der Demarkationsstelle ein Continuitätsdefect zu Stande. Der innerhalb der Demarkationsgrenze liegende Theil nekrotisirt langsam und zeigt eine ganz dunkelgrüne Farbe. Dieser nekrotische Theil haftet sehr stark an dem Grund des Ulcus und ist kaum von diesem abzulösen. In merkwürdiger Weise werden weder die Sehnen noch die Gefässe nekrotisch. Sie ziehen am Grunde des Geschwürs unversehrt durch. Der Rand des Ulcus ist nicht unterminirt und von sehr zartem Granulationsgewebe umsäumt. Bis zum völligen Zerfall und Abstossung der nekrotischen Fetzen ist ein Zeitraum von 3 bis 4 Monaten verstrichen, die Heilungstendenz eines derartigen Geschwüres ist ganz schlecht. Die Heilung ist erst nach 6 Monaten eingetreten, die gebildete Narbe ist weich und auf ihrem Grund gut verschieblich. Im Anfang ist die Schmerzhaftigkeit nicht sehr erheblich, nur in der Zeit, wo die Demarkation erfolgt, treten fast unerträgliche Schmerzen auf, die wir nur durch eine Anaesthesin-Dermatolsalbe oder Puder mildern konnten. Weder die Aetzung mit Höllenstein noch die Behandlung mit Perubalsam konnte den Heilungsprocess beschleunigen. Es ist die Exulceration eine höchst unangenehme Complication, die wir aber nur bei einer Dosis über 800 elektrostatischen Einheiten auftreten sehen konnten.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass sowohl bei dem Einstich wie auch bei der Entfernung der Nadel im Stichcanal Lösungsreste zurückbleiben, die an Ort und Stelle lange ihre strahlende Wirkung entfalten, und so das direct damit in Berührung stehende Gewebe zur Nekrose bringen. Auffallend ist die Empfindlichkeit der Haut über dem Handgelenk und an der Haut des Handrückens selbst. Wir haben in jedem Falle, den wir an dieser Stelle zu injiciren gezwungen waren, zum mindesten eine Schmerzhaftigkeit bekommen, und unsere stärkste Ulcuscomplication sahen wir über den Sehnen des Flexor carpi radialis und Flexor digitorum sublimis. Wir haben mit aus diesen Gründen die intravenöse Application vor der subcutanen Anwendung bevorzugt. Die Noorden'sche Schule hat angeblich bei der subcutanen Anwendung keine nachtheiligen Folgen beobachtet. Demgegenüber stehen unsere Erfahrungen, die ergeben haben, dass in sehr vielen Fällen nach der subcutanen Injection keine Veränderungen auftreten, in einer grossen Anzahl von Fällen aber eine Röthung, Schwellung und eine ganz ausgebreitete Infiltration und Schmerzhaftigkeit aufgetreten ist.

Was die allgemeine Wirkung anbelangt, so sind bei kleinen Dosen gar keine Symptome zu verzeichnen. Bei ganz starken Dosen,



also über 1500 elektrostatischen Einheiten, tritt nach 16—20 Stunden ein Schwächegefühl auf, welches in der Belästigung des Patienten individuell sehr verschieden ist. In dieser Zeit ist auch Appetitmangel vorhanden. Dieser Zustand erreicht am 2. Tage nach der Injection den Höhepunkt, um dann zu verschwinden, ja sogar um einem Wohlbehagen Platz zu geben. In seltenen Fällen tritt am 4.—5. Tage nach der Injection ein vom Patienten im Magen localisirter Schmerz auf, der nur kurze Zeit dauert und in der Regel mit einer reichlichen Stuhlentleerung endigt.

Bei der Inhalation konnten wir dieselben Erscheinungen nur in gemilderter Form wahrnehmen. Die Trinkkur wird durch kein sonstiges objectiv nachweisbares Symptom begleitet.

Ein interessantes Symptom, dessen Entstehung wir vorderhand nicht zu erklären vermögen, ist das Auftreten von Pigmentirungen nach grösseren Dosen. Wir sehen Pigmentverschiebungen ähnlich wie bei der Addison-schen Krankheit. Hauptsächlich das Gesicht und die Extremitäten zeigen eine Braunfärbung, während die Handflächen, die Haut hinter der Ohrmuschel pigmentarm werden. Diese Pigmentverschiebung ist aber nicht constant, sondern verschwindet spurlos nach einigen Wochen. Auch local an der Injectionsstelle tritt eine Pigmentation auf, die aber oberflächlicher zu liegen scheint und besonders dann sich entwickelt, wenn die Haut vor der Injection mit Jodtinctur desinficirt wurde. Diese Pigmentirung schwindet noch früher wie die oben geschilderte. Als ein ganz merkwürdiger Zellreiz ist die Hypertrichiasis anzusehen, die wir in einem Falle beobachten konnten. Die unteren Extremitäten und die Brust wurden bei der an Sepsis leidenden Frau auffallend stark behaart. Die Haare erlangten eine Länge von 2 - 3 cm, fielen aber dann nach 5 Monaten zum grössten Theil wieder aus. Wochen nach der Thoriumdarreichung nimmt der Appetit in ganz ungewöhnlichem Maasse zu und die Patienten geben an, nie vorher so viel gegessen zu haben.

10. Dosirung.

Für die Dosirung des Thorium X hatten wir so gut wie keine Anhaltspunkte. Die anderen radioactiven Stoffe, die bisher zur Anwendung gelangten, waren zu schwach und bewegten sich an der unteren Grenze des Messbaren, so dass wir nicht einen besonderen Nutzen für unsere Zwecke aus diesen Erfahrungen schöpfen konnten. Es war uns von vornherein klar, dass wirkliche Effecte nur erzielt werden können, wenn wir das vielfache der bisher angewendeten Radiumactivitäten verwenden. Wir mussten zunächst die Giftdosis feststellen, und verweisen wir bezüglich dieser Untersuchungen auf Capitel 9. Es stellte sich bei diesen Untersuchungen heraus, dass sowohl Rassen- wie Individualdifferenzen bestehen, und wir konnten deshalb nicht wagen, die bei diesen gewonnenen Resultate einfach auf den Menschen zu übertragen. Was uns aber diese Versuche klar gezeigt haben, war, dass der thierische Organismus im Verhältniss der bisher angewandten Mengen colossale Activitätsmengen vertragen kann. Als Indicator für die Empfindlichkeit des Organismus diente für uns zunächst



das Blutbild. Eine Abnahme der weissen Blutkörperzahl, wenn sie auch noch so gering ist, mahnt zur Vorsicht. Wir können behaupten, dass, so lange das Blutbild keine Reaction gezeigt hat, wir niemals störende Nebenwirkungen beobachten konnten. — Die oberste Grenze der verabfolgten Activität, bei der wir bei blutgesunden und tumorenfreien Menschen keine Veränderungen im Blutbilde beobachten konnten, waren 5000 elektrostatische Einheiten, aber es sei wohl bemerkt, dass diese Dosis nur bei wenigen erreicht wurde. Bei den meisten konnten nicht mehr wie 3 Millionen verabfolgt werden.

Wir kamen langsam und langsam zur Ueberzeugung, dass man, um eine Wirkung zu erzielen, die Dosis von 1000 elektrostatischen Einheiten nur in den seltensten Fällen überschreiten soll. Es ist nöthig, dass zwischen den einzelnen Dosen ein grösserer Zeitabstand eingehalten werden soll, denn die Wirkung tritt wohl erst nach einigen Tagen auf und ist vor drei Wochen kaum beendet. Die Erfahrung hat uns gelehrt, dass, um dieselbe Wirkung, die wir durch die erste Dosis erzielt hatten, aufrecht zu erhalten oder zu verbessern, man nicht nöthig hat, die Dosis in voller Höhe zu wiederholen, sondern es genügt, wenn man nur $^3/_4$ oder $^1/_2$ der ersten Dosis giebt. Dies gilt sowohl für die intravenöse Injection wie für die Trinkkur. Wenn es von irgend einer Therapie gilt, dass die klinische Erfahrung der beste Leitstern für die Dosirung von Arzneimitteln ist, so gilt dies ganz besonders bei der Thoriumtherapie. Es kommen sehr viele Momente in Betracht, die bei der Bestimmung der zu applicirenden Dosis maassgebend sind. Alte Menschen und Männer scheinen das Mittel besser zu vertragen als jugendliche Individuen und Frauen. Besonders empfindlich erweisen sich tumorenkranke Menschen.

Es kommt besonders für die Dosirung das Körpergewicht in Betracht und es ist klar, da wir es doch mit einem rein physikalisch wirkenden Mittel zu thun haben, dass auf eine je grössere Körpermasse das Mittel sich vertheilen kann, die in der Gewichts- oder Oberflächeneinheit wirkende Substanz um so kleiner sein wird. Und je geringer das Körpergewicht, um so concentrirter wird das Mittel wirken. Selbstverständlich hat dieser Satz keine absolute Gültigkeit, da doch besonders diejenigen Organe, zu denen das Thorium X eine Affinität besitzt, keine directe Proportionalität zum Körpergewicht besitzen.

Diarrhoen, die auf enteritischer Basis bestehen, bilden eine Contraindication für höhere Dosen. Treten Schmerzen, die die Patienten quer durch die obere Bauchgegend localisiren, auf, so ist die weitere Verabfolgung des Mittels einzustellen. Diarrhoen sind im Anschluss des Thorium X-Application nicht selten, pflegen aber in der Regel nicht länger als 1—2 Tage anzuhalten und gehen ohne besondere quälende Nebenerscheinungen einher. Die Diarrhoen zeichnen sich merkwürdigerweise dadurch aus, dass sie durch Opiate kaum zu beeinflussen sind. Ruhe und heisse Umschläge pflegen, wenn es nöthig ist, zu helfen.

Blutige Stühle, die wir bei Hunden in unseren Experimenten gesehen haben, weisen auf eine schwere Schädigung des Darmes hin. Es ist deshalb angezeigt, während der ganzen Ausscheidungsperiode des



Thorium X den Darm vor Verbrennung zu schützen. Haben wir doch gesehen, dass die grösste Masse des einverleibten Thorium X den Körper durch den Darm verlässt. Nach dem Gesagten muss es einleuchten, dass diese in ihrem Wesen doch unveränderten Thorium X-Massen ihre Wirksamkeit auf den Darm sowohl im Grade ihrer Concentration, wie nach der Dauer der Einwirkung entfalten werden. Es kommt hierbei noch wesentlich in Betracht, dass der Darm, wie es scheint, gegen strahlende Energie besonders empfindlich zu sein scheint und dies kann uns auch nicht besonders wundern, wenn wir den Reichthum des Darmes an lymphatischen Elementen, zu denen doch das Thorium X eine ganz besondere Affinität hat, bedenken.

Wir empfehlen also, um die Bestrahlungsdauer des Darmes abzukürzen, gleich nach der Darreichung Abführmittel zu verabfolgen, die die Peristaltik anregen, und andererseits die Concentration des Thorium X dadurch zu verringern, dass wir dem Patienten solche Nahrungsmittel geben, die besonders kothbildend sind. Als solche kommen hauptsächlich in Betracht die celluloschaltigen Nahrungsmittel. Die bisher besprochenen grossen Dosen finden eigentlich nur in einer beschränkten Anzahl von Krankheiten Anwendung. Insbesondere gebraucht man grosse Dosen bei bösartiger Vergrösserung von Drüsen, also bei malignen Lymphomen, bei der pseudoleukämischen Anschwellung im Allgemeinen, und bei der leukämischen Lymphdrüsenschwellung im Speciellen. Wir empfehlen ebenfalls grosse Dosen bei der Leukämie zu geben, denn nur mit diesen ist eine Wirkung zu erzielen. Die übrigen Krankheiten, bei welchen das Thorium therapeutische Aussichten bietet, können mit mittelgrossen Dosen und mit kleinen sogenannten „Reizdosen" behandelt werden. Der Rheumatismus und die Gicht, die Arthritiden, insbesondere die Arthritis deformans weisen bereits günstige Reactionen bei einer Dosis von 0,05—100 elektrostatischen Einheiten auf. Auch die Fettsucht reagirt sehr häufig auf diese Dosis.

Wollen wir auf das Knochenmark nicht zerstörend, sondern nur reizend wirken, so genügen Activitäten bis zu 30 elektrostatischen Einheiten, die wir dann in geringeren Zeitabständen verabfolgen können. Es scheint uns, dass es in diesen Fällen darauf ankommt, den Organismus eine Zeit lang einer constanten Activitätswirkung auszusetzen, oder mit anderen Worten, wir müssen in diesen Fällen trachten, eine gewisse Activität in dem Organismus dadurch ständig aufrecht zu erhalten, dass wir die ausgeschiedenen und zerfallenen Thorium X-Mengen durch neue ersetzen. Wenn wir also jeden 3.—4. Tag neue Dosen zuführen, so können wir gewissermaassen eine Activitätsconstanz erzielen.

Durch den Gudzent'schen Todesfall hat sozusagen eine Thoriumfurcht Platz gegriffen, und wir halten uns verpflichtet, dagegen Stellung zu nehmen. Es ist gar kein Zweifel und aus dem Gesagten geht dies klar hervor, dass das Thorium ein sehr gefährliches und tief in den physiologischen und pathologischen Haushalt des Organismus eingreifendes Mittel ist, aber nur dann, wenn es in hohen Dosen einverleibt wird; und stellen wir die Frage, bei welchen Krankheiten es überhaupt nöthig ist,



hohe und somit gefährliche Dosen anzuwenden, so finden wir, dass dies Krankheiten sind, die bisher als unheilbar gegolten haben, und bei denen deshalb selbst eine vage Therapie berechtigt ist. Ueberall in der Medicin sehen wir, dass bei der Behandlung von lebensgefährlichen Krankheiten lebensgefährliche Eingriffe erlaubt sind, und niemals ist es jemandem eingefallen, die Berechtigung derartiger Maassnahmen zu bestreiten. Es könnte die Gefährlichkeit des Mittels, wenn auch nur bis zu einem gewissen Grade eine berechtigte Scheu erwecken, würden wir das Thorium X für Krankheiten empfehlen, wo die Krankheit eine geringere Gefahr in sich birgt als die Behandlung. Für solche Krankheiten aber kommen ja nur Dosen in Betracht, die überhaupt keine Gefahr für den Patienten bieten, denn sie sind viel weiter von der Giftgrenze entfernt, wie etwa die therapeutische Dosis des Morphiums oder Strychnins von der letalen Dosis entfernt ist. Ist doch die therapeutische Dosis des Morphiums nur der 20. Theil der Giftdosis, wohingegen das Thorium nur im 200. Theil der Giftdosis zur Anwendung kommt.

II. Die Klinik der Thorium X-Behandlung.

Wir haben Thorium X bei den Krankheiten angewandt und seine Wirkung studirt, wo eine theoretisch begründete Aussicht vorhanden war, den Krankheitsprocess durch die radioactive Substanz günstig zu beeinflussen. Alle Versuche am Menschen waren Bestandtheile von Heilversuchen, die durch den Zustand der Kranken berechtigt waren. Selbstverständlich erlebten wir bei diesem Suchen sehr viel negative Resultate und wir wollen diese hier nur soweit anführen, als sie geeignet sind, die kommenden Forscher vor unnützem Experimentiren zu warnen. Es ist auch nicht unsere Absicht, hier alle Fälle, die in den anderthalb Jahren, seitdem wir uns mit der Thoriummedication beschäftigen, in unserer Behandlung standen, anzuführen, sondern wollen nur die typischen Fälle hervorheben, die auf Thorium in charakteristischer Weise reagirt haben. Es braucht nicht besonders betont zu werden, dass wir uns am Anfang dieser Therapie befinden und dass eventuell auch dort, wo wir noch keinen Erfolg erzielen konnten, oder dort, wo der Erfolg kein vollkommener war, mit der Zeit, wenn wir mit den Geheimnissen dieser neuen therapeutischen Energie besser vertraut sein werden, noch grössere Erfolge erzielen werden können.

A. Stoffwechselkrankheiten.

a) Fettsucht.

Die zum Theil gewaltige Stoffwechselsteigerung, die wir in unseren Stoffwechseluntersuchungen nachweisen konnten, haben uns veranlasst, bei der constitutionellen Fettsucht, der doch nach der Ansicht v. Bergmann's eine Verlangsamung des oxydativen Stoffwechsels zu Grunde liegt, das Thorium X anzuwenden.

Wenn wir in einigen Fällen auf das Körpergewicht keinen oder nur sehr geringen Einfluss nach der Einverleibung sehen konnten, so war doch in sehr vielen Fällen eine ganz beträchtliche Körpergewichts-



abnahme zu verzeichnen. Wir konnten mit verhältnissmässig geringen Dosen oder nach 2—3maliger Anwendung von 0,05—100 elektrostatischen Einheiten eine Abnahme des Körpergewichtes im Laufe von 8—10 Wochen erzielen. In vielen Fällen stellt sich eine rapide Gewichtsabnahme ein, so dass wir zunächst an eine erhöhte Wasserabgabe denken müssen. In auffallender Weise aber bleibt die Gewichtsabnahme constant und wir haben Fälle, bei welchen seit sieben Monaten das erreichte Minimum besteht. Es handelt sich hierbei meistentheils um Patienten, die geringe functionelle Herzdefecte aufwiesen, bei denen durch das Mittel eine Besserung der Circulation erzielt wurde. Die Besserung der Circulationsverhältnisse fand in diesen Fällen ihren Ausdruck in der gesteigerten Wasserabgabe. Wir müssen es aber ablehnen, die Gewichtsabnahme nur auf die erhöhte Wasserabgabe zu beziehen, denn in speciellen Versuchen stellte es sich heraus, dass die abgegebene Wassermenge keine directe Proportionalität zur Gewichtsabnahme aufwies. Besonders lehrreich ist in dieser Beziehung folgender Fall.

Frau W., 50 Jahre alt, 150 cm hoch, Körpergewicht 114 kg. Anamnestisch ist zu bemerken, dass ihr „vor 5—6 Jahren an oder im Kopfe etwas geplatzt ist, seitdem bekommt Patientin bei Aufregungen einen inneren Druck im Kopf." Sie hat zehn normale Geburten gehabt — ein Kind lebt —, und hat zehnmal abortirt. Seit vier Monaten verspürt Patientin einen Druck im Kopf, Schwindel und Kribbeln in den Beinen. Seit 12 Jahren, seitdem sie im Klimakterium ist, hat das Körpergewicht rapide zugenommen. Sichtbare Oedeme waren nicht vorhanden. Aus dem Befund ist besonders hervorzuheben, dass die Herzaction irregulär ist und ein intermittirender Puls zu tasten ist. Die Athmung ist dyspnoisch. Im Harn keine pathologischen Bestandtheile. Die Patientin hat während 5 Wochen ihres Aufenthaltes in der Charité dreimal, und zwar 189, 240 und 314 elektrostatische Einheiten erhalten.

Tabelle 27.

Tag	Körpergewicht	Diurese	Tag	Körpergewicht	Diurese
1.*	114,0 kg	300	12.	102,5 kg	3180
2.	113,0 „	300	13.	100,0 „	1960
3.	112,5 „	500	14.	99,5 „	3250
4.	112,0 „	500	15.	98,5 „	1800
5.	110,5 „	400	16.	98,0 „	1800
6.	110,0 „	300	17.	97,5 „	1030
7.	109,5 „	400	18.	98,0 „	2600
8.	108,5 „	300	19.	97,5 „	1300
9.*	106,5 „	500	24.*	97,0 „	700
10.	104,0 „	2072	31.	96,0 „	950
11.	103,5 „	2015	41.	94,8 „	1300

In der Tabelle ist der Tag der Thoriumdarreichung mit einem Sternchen bezeichnet. Die erste Application des Mittels geschah per os, und wir sehen, dass die Diurese keine Steigerung erfährt (es wurden insgesammt ca. 5 Liter ausgeschieden) und trotzdem das Körpergewicht bis zum neunten Tage, d. h. bis zum Tage der zweiten Verabfolgung



des Mittels, das diesmal intravenös einverleibt wurde, acht Kilogramm abgenommen hat. Erst nach der zweiten Dosis sehen wir in unmittelbarer Folge eine sehr starke Diurese auftreten, ohne dass die Körpergewichtsabnahme in einem schnelleren Tempo fortschreiten würde, als vor der gesteigerten Wasserabgabe. Ja, es beträgt sogar in den nächsten 9 Tagen bei einer Wasserabgabe von ca. 20 Litern die Körpergewichtsabnahme nur insgesammt 6 kg. Von da ab ist die Körpergewichtsabnahme verhältnissmässig gering, da in den folgenden drei Wochen die Gesammtabmagerung nicht mehr als 3 kg beträgt. Es ist uns wohl die Schwierigkeit bekannt, einfach aus den Urinmengen auf die Gesammtwasserabgabe des Organismus zu schliessen, nichtsdestoweniger glauben wir in diesem Falle auf Grund der klinischen Beobachtung annehmen zu dürfen, dass es sich nicht um eine reine Gewichtsabnahme handelt, die durch Wasserabgabe bedingt ist, sondern wir nehmen an, dass es sich hier um eine Einschmelzung von Körperfett gehandelt hat. Es sei noch betont, dass die Patientin sich trotz der rapiden Abmagerung wohl gefühlt hat und keinerlei Beschwerden gehabt hat.

b) Gicht.

Der 68jährige Gürtlergeselle A. K. wurde in unserer Klinik am 23. 1. 1912 aufgenommen. Patient giebt an, als Kind gesund gewesen zu sein. Im Jahre 1890 hatte er den ersten Gichtanfall, seitdem bekam er etwa alle 5 Jahre einen Gichtanfall. Im Jahre 1911 Bronchialkatarrh und im Anschluss daran der letzte Gichtanfall. Patient suchte die Klinik wegen Magenschmerzen auf, die sich gegen die Waden ziehen, und die nach längerem Stehen besonders heftig werden. Der Befund der Organe ist für unsere Frage ohne Besonderheiten, auch das Herz ist dem Alter des Patienten angemessen gesund. Uns interessirt aus der Krankengeschichte Folgendes: An beiden Ohrmuscheln mehrere erbsengrosse Tophi; an beiden Händen über fast sämmtlichen Gelenken kirschgrosse Gichtknoten, über dem rechten Olecranon ein wallnussgrosser Tophus, beide Kniegelenke deformirt, man kann bei der Bewegung sehr starkes Knirschen hören und fühlen. Blutdruck 130—90 mm Hg. Am 31. 1. 1912 um 2 Uhr Mittags bekommt der Patient 560 elektrostatische Einheiten. Abends um 5 Uhr desselben Tages bekommt Patient heftige Schmerzen im rechten Ellenbogen, die sich nach der Hand hinziehen und im zweiten Metacarpophalangealgelenk festsetzen. Am nächsten Morgen ist das Gelenk stark geröthet und geschwollen und „brennt sehr". Am 2. Morgen entzündet sich das erste Phalangealgelenk des rechten Mittelfingers, am 3. Morgen das zweite Phalangealgelenk des rechten Mittelfingers und der rechte Ellenbogen, am 6. Morgen gehen die Entzündungen zurück, die Tophi sind an allen Gelenken, die nicht entzündet waren, um Vieles kleiner geworden, die Gelenke, insbesondere die Kniegelenke, sehen schlanker aus und sind leichter beweglich. Wir haben bei diesem Patienten die Harnsäure- sowie die Purinbasenausscheidung im Harn bei purinfreier Kost einige Tage vor der Injection festgestellt. In der Folge haben wir nach der Injection ebenfalls die Harnsäure- und Purinbasenausscheidung quantitativ bestimmt (Tabelle 28). Die Werthe sehen wir in der Tabelle verzeichnet. Es zeigt sich eine 3—4 fache



Steigerung der Harnsäureausscheidung am ersten und zweiten Tage, dann nimmt die Ausscheidung zwar ab, aber sie erhält sich noch immer in einer gegen die Norm beträchtlichen Höhe und noch am 13. Tage nach der Injection sehen wir eine Harnsäureausscheidung von 0,28 gegen 0,19 der Vorperiode.

Tabelle 28.

Gicht		
	im 24stündl. Gesammturin	
	Harnsäure	Purinbasen
Vor der Injection	0,19	0,017
1 Tag nach der Injection	0,66	0,035
2 Tage " " "	0,80	0,030
3 " " " "	0,60	0,061
6 " " " "	0,42	0,033
8 " " " "	0,52	0,016
9 " " " "	0,35	0,024
10 " " " "	0,51	0,020
11 " " " "	0,53	0,045
12 " " " "	0,54	0,047
13 " " " "	0,28	0,028

Wenn wir die Zahlen der Purinbasenausscheidung mit den Zahlen der Harnsäureausscheidung vergleichen, so finden wir keine directe Parallelität, die wir am ersten Tage gegen 0,66, 0,035 und am dritten Tage gegen 0,60, 0,061 oder am 8. Tage gegen 0,52 Harnsäure-, 0,016 Purinbasenausscheidung finden. Bei der noch zu beschreibenden starken Wirkung des Thorium X besonders auf die Blutzellen, wäre es garnicht zu entscheiden, ob diese enorme Zunahme der Harnsäureausscheidung auf die Gicht als solche, oder aber auf die erhöhte endogene Harnsäureproduction zu beziehen ist, wenn der gichtische Anfall, von dem der Patient seit einem Jahre bereits verschont geblieben war, nicht in directem Anschluss nach der Injection aufgetreten wäre. Die prompte Reaction der durch die Gicht befallenen sämmtlichen Gelenke weist darauf hin, dass das Thorium X eine gewisse Beziehung zur Gicht haben muss. Es könnte die erhöhte Harnsäureausscheidung auch in Zusammenhang gebracht werden mit dem Auftreten der Gichtanfälle, wissen wir doch, dass bei jedem Anfall die Harnsäureausscheidung erhöht ist. Allein aber diesen Umstand für die erhöhte Harnsäureausscheidung zu beschuldigen, ist schon deshalb nicht angängig, weil die Steigerung der Harnsäureausscheidung noch lange, nachdem der Anfall vorüber war, bestehen blieb. Wir müssen also dem Thorium X eine harnsäuremobilisirende Wirkung zugestehen.

Die Steigerung der Harnsäureausscheidung allein hätte uns nicht zu dieser Annahme berechtigt, weil wir in speciellen Untersuchungen nachweisen konnten, dass in Fällen, wo eine rapide Zerstörung von Zellelementen durch Thorium X hervorgerufen wird, die Zahlen der Harnsäurewerthe beträchtlich ansteigen. So fanden wir bei einem Leukämischen in den ersten 5 Tagen nach der Injection eine Harnsäureausscheidung von 0,75, 1,11, 1,08, 1,11, 0,90 g und die Purinbasen waren im Durch-



schnitt zu 0,42 pro die im Harn zu finden. Diesen Fall haben wir als den Typ dargestellt, weil er uns in eklatanter Weise und objectiv demonstrirbare Daten für die Wirksamkeit des Mittels liefern konnte. Wir haben selbstverständlich in vielen Fällen von Gicht das Thorium X angewendet und haben stets eine günstige Beeinflussung der Krankheit constatirt. Später haben wir unsere Erfolge mit viel kleineren Dosen als in dem beschriebenen Fall erzielt. 20 bis 30 elektrostatische Einheiten pro Woche einmal verabreicht, genügten, um eine Harnsäureausscheidung hervorzurufen, um die Schmerzen zum Verschwinden zu bringen und, was wir hier besonders betonen wollen, die Gelenkigkeit zu erhöhen resp. die Steifigkeit der Gelenke bis zu einem gewissen Grade zu beseitigen.

c) Diabetes mellitus.

Die Zuckerkrankheit suchten wir ebenfalls mit dem Thorium X zu beeinflussen. Die Wirkung der radioactiven Quellen haben uns dazu ermuntert. Wir haben aber bisher keine Beeinflussung des Krankheitsprocesses bei den behandelten Patienten beobachten können, ja sogar hat die Zuckerausscheidung in einem Falle nach der Darreichung des Mittels zugenommen. Auch die Aceton- und β-Oxybuttersäureausscheidung hat das Thorium X unbeeinflusst gelassen. Bemerkenswerth ist die Beobachtung, die wir an einem Falle von schwerem Diabetes gemacht haben, der eine tägliche Ausscheidung von 300 g Zucker aufwies, und bei dem eine ganz enorme Polyphagie, Polydipsie bestand, aber keine Acetonkörper im Harne beobachtet wurden; ferner fand sich eine Ichthyosis. Der Patient roch in unverkennbarer Weise nach Brenztraubensäure, eine Beobachtung, die wir in der Diabeteslitteratur nirgends verzeichnet fanden. Kaum hatten wir das Thorium X angewendet, verschwand dieser Geruch. Wir sind dabei, die Bedeutung der Brenztraubensäure im diabetischen Haushalt auf Grund dieser Beobachtung zu studiren.

d) Sclerodermie.

Sehr merkwürdig ist die Wirkung des Thorium X auf die Sclerodermie. Wir haben vier Fälle bisher behandelt und konnten sie günstig beeinflussen. Wir gewannen den Eindruck, dass der Process sich nicht weiter entwickelt hat und dass die Beweglichkeit eine bessere wurde. Die Spannung der Haut wurde geringer und auch die Verfärbung der frisch afficirten Hautpartien verschwand. Der ausgeprägteste Fall, den wir behandeln konnten, betraf die 52jährige Kaufmannsfrau C. A. Keine hereditäre Belastung. Patientin ist immer blutarm gewesen, hat öfters an Hautentzündungen gelitten. Mit 17 Jahren Gelenkrheumatismus. Nach der letzten Schwangerschaft lag Patientin wegen Nervenentzündung längere Zeit zu Bett. Vor 6 Jahren schwollen Hände und Füsse an, die Beweglichkeit in den Gelenken war nicht mehr so frei und Patientin hatte häufig das Gefühl, als ob ihre Hände und Füsse abstürben. Die Schwellung fühlte sich derb an, die Haut war glänzend und ihre Farbe änderte sich. Durch Bäderkuren, Vierzellenbäder, Massage, Elektricität,

Arsen wurde ihr Zustand vorübergehend gebessert, doch trat allmählich Verschlimmerung ein und sie wurde auch in den Schulter- und Ellenbogengelenken steif. Nach einer Radiumtrinkkur wurde die Beweglichkeit besser. Nach 8 Wochen aber war wieder ein Rückfall eingetreten und Pat. klagt bei der Aufnahme in die Charité am 22. 4. 1912 über starke Schmerzen in den Gelenken. Seit dem Februar d. J. hat besonders die Steifigkeit der Schultergelenke zugenommen. Patientin kann den rechten Arm nur mit Mühe an den Mund bringen, während der linke Arm seit 2 Jahren fast ganz steif im Schultergelenk ist.

Status praesens. Mittelgrosse, kräftig gebaute Person, in gutem Ernährungszustand. Herz und Lunge gesund. Leib etwas aufgetrieben, Bauchorgane ohne Besonderheiten. Handgelenke, Hände, Unterschenkel und Füsse geschwollen; die Haut darüber derb infiltrirt, glänzend, von wachsartiger Farbe, Hand- und Fingergelenke vollkommen versteift, die Finger sind in der Mittelstellung fixirt. Selbst die passive Beweglichkeit der Ellenbogen- und Schultergelenke stark behindert. Die Arme können nicht über die Horizontale gehoben werden. Das Gesicht ist ebenfalls befallen und ist maskenähnlich. Am 24. 4. 1912 Thorium X-Injection von 100 elektrostatischen Einheiten. Schon nach einigen Tagen fühlt sich die Patientin merklich besser. Die Schwellung der Gelenke ist zurückgegangen, sie giebt an, dass sie ihre Gelenke besser bewegen und besonders den Mund weiter öffnen könne. Am 12. 5. kann die Patientin den linken Arm bis auf den Kopf heben, der rechte Arm ist noch etwas steifer. In der Folgezeit hielt die Besserung an und besonders die Schmerzen und die Schwellung sind nicht wieder gekommen. Die Beobachtung der Patientin dauerte bis zum 10. 7. 1912. Seit dieser Zeit konnten wir nichts von ihrem Befinden erfahren.

B. Infectionskrankheiten.

a) Tuberculose.

In Anbetracht der Beobachtung, die Askinas und Caspari bezüglich der wachsthumshemmenden Wirkung der Bakterien durch Radium gemacht hatten, fühlten wir uns berechtigt den Versuch zu unternehmen, eine so typische bacilläre Erkrankung, wie die Tuberculose sie darstellt, ebenfalls mit Thorium X zu beeinflussen. Die intravenöse Einverleibung war hier die einzig gebotene. Einige Fälle haben wir auch Thorium-Emanation athmen lassen. Wir haben nur schwere und schwerste Fälle von Tuberculose behandelt, um für die Wirksamkeit des Mittels objective Beweise bezüglich Controle der Temperatur, des Vorhandenseins von Bacillen im Sputum, des Körpergewichts etc. in der Hand zu haben. In ausgebreitetem Masse angestellte Versuche hatten ein völlig negatives Resultat. Vielleicht war ein geringes Sinken der Temperatur wohl das Einzige, das wir als günstig bezeichnen können. Sonst blieb die Schleimabsonderung, die Bacillenmenge im Sputum etc. etc. unbeeinflusst. Auch tuberculöse Empyeme sind durch das Mittel nicht zur Aufsaugung gelangt. Bei der Kehlkopftuberculose konnten wir öfter von den Patienten hören, dass die Schluckbeschwerden



geringer geworden seien, objectiv aber war eine irgendwie nennenswerthe Beeinflussung des geschwürigen Processes nicht zu constatiren.

Ueber einen Tuberculösen, den wir mit Thorium behandelt haben, müssen wir noch berichten. Es handelte sich um einen 16jährigen tuberculösen jungen Mann, der ein irreguläres tuberculöses Fieber bis zu 39° hatte und im reichlichen Sputum waren zahlreiche säurefeste Bacillen zu finden. Die Tuberculose hatte sich auf beiden Lungen verbreitet, im linken Oberlappen grosse Cavernen und in beiden Lungen eine ausgebreitete caseöse Bronchitis und Peribronchitis. Der Harn enthielt bei der Aufnahme des Patienten keine pathologischen Bestandtheile. Wir haben dem Patienten in sechs Dosen in 3—4tägigen Abständen insgesammt 1200 elektrostatische Einheiten gegeben. Nachdem sich der Patient einige Tage kränker wie sonst, besonders matt und abgeschlagen fühlte und über Kopfschmerzen klagte, trat plötzlich ein Oedem des Gesichtes auf, welches besonders zur ödematösen Schwellung der Augenlider führte. Im Harn waren mikroskopisch Cylinder und Blut nachweisbar, chemisch konnte 2 pM. Albumen festgestellt werden. Die Oedeme gingen nach 8—10 Tagen zurück, die pathologischen Bestandtheile des Harnes verschwanden aber nicht, und es kam nach einigen Wochen zum Exitus letalis. Die im pathologischen Institut ausgeführte Section ergab Folgendes. Gehirn: Hydrocephalus externus. Circulation: Dilatation beider Ventrikel. Respiration: Doppelseitige chronische Lungentuberculose mit Cavernenbildung im linken Oberlappen; frische käsige bronchopneumonische Herde. Digestion: Tuberculose des Dünn- und des Dickdarmes. Milz: Geringe Schwellung. Niere: Schwere hämorrhagische Nephritis. Es kann in diesem Falle nicht entschieden werden, ob wir es hier mit einer Thoriumschädigung zu thun haben, die die acute hämorrhagische Nephritis hervorgerufen hat, oder aber es sich um einen Fall jener toxischen hämorrhagischen Nephritiden handelt, die im Sinne Orth's bei jugendlichen schweren cavernösen Phthisikern aufzutreten pflegen.

b) Pneumonie.

Wir behandelten nur zwei Fälle von croupöser Pneumonie mit Thorium X. Beide Kranken waren im jugendlichen Alter, 22 und 26 Jahre alt, und beide bekamen am 2. Tage die Injection. Es war in diesen Fällen grosse Vorsicht bei Darreichung des Mittels geboten, um keine Leukopenie hervorzurufen, da wir bei der septischen Hyperleukocytose die Beobachtung gemacht hatten, dass schon Activitäten von 500 elektrostatische Einheiten eine Leukopenie verursacht hatten. Wir gaben dem einen dieser Patienten 100, dem anderen 173 elektrostatische Einheiten und konnten beobachten, dass die Krisis in einem Falle am 3., im anderen Falle am 5. Tage eingetreten ist und die Resorption glatt ohne Verzug erfolgt ist.

Ob dieser günstige Verlauf dem Thorium X zuzuschreiben ist, oder ob es auch ohne diese Medication erfolgt wäre, ist natürlich nicht zu entscheiden. Jedenfalls reicht die geringe Zahl der behandelten Fälle nicht aus, um uns eine richtige Vorstellung über die Beeinflussung der Pneumonie durch Thorium X zu bilden.

c) Sepsis.

In einem Falle von puerperaler Sepsis haben wir die Dosis von 5000 elektrostatische Einheiten intravenös gegeben. Die Patientin hatte in den verschiedensten Gelenken, aber besonders in der linken Hand und Fingergelenken, sowie auch in dem linken Knie- und Hüftgelenk eitrige Ergüsse. Im Verlaufe der Erkrankung waren Thrombosen in beiden Beinen aufgetreten, das Fieber zeigte den Typ, den wir bei der Sepsis zu sehen pflegen. Auf die hohe Einzeldosis reagirte die Patientin kaum, sowohl die Gelenkprocesse wie das Fieber wurden nicht in sichtbarer Weise beeinflusst. Auffallend war das Auftreten einer starken Pigmentverschiebung besonders an den beiden Händen und an dem Gesicht. Beide Beine und die Brust wurden durch einen starken Haarwuchs bedeckt. Bei der Patientin ist im 4. Monat ihrer Erkrankung eine Spontanluxation durch eine Acetabulumeiterung des linken Hüftgelenkes entstanden. Der Gelenksprocess ist im 6. Monate der Erkrankung in Streckverband gebracht, Patientin hatte kein Fieber. Die Pigmentverschiebung ist verschwunden und auch das Haar an den beschriebenen Stellen beinahe ausgefallen. Trotzdem die Patientin heute als geheilt zu betrachten ist, glauben wir an eine Beeinflussung des Krankheitsprocesses durch Thorium X nicht, weil wir in anderen Fällen von Puerperalsepsis auch keinen Nutzen von der Thorium X-Behandlung zu sehen vermochten. Bei dem beschriebenen Falle, wo wir zum ersten Male das Thorium X angewendet hatten, konnten wir vorübergehend eine Leukopenie beobachten, so dass wir in den später behandelten Fällen wesentlich kleinere Dosen angewendet haben. Als die oberste Grenze, in welcher wir auf die Reactionshyperleukocytose keinen Einfluss sahen, konnten wir 300 elektrostatische Einheiten feststellen.

d) Nebenhöhleneiterung.

Wir konnten in einigen Fällen, die uns theilweise von Dr. G. Ritter gefälligst zugewiesen wurden, und an Eiterung der Nebenhöhlen der Nase litten, die Beobachtung machen, dass die Eiterung im Anschluss an die Verabreichung des Thorium X eine Zeitlang sistirte und auch die quälenden Kopfschmerzen aufhörten. In einem Falle, bei welchem eine ganz aussergewöhnliche Agrypnie in Folge der Nebenhöhleneiterung bestand, wich diese. Leider trat nach einiger Zeit ungefähr 3—4 Wochen nach der Thorium X-Medication wieder die Eiterung auf, doch scheint diese nicht die Grade zu erreichen, wie sie vor der Behandlung der Patienten beobachtet wurde. Der Kopfschmerz ist bei einigen in vermindertem Grade zurückgekommen, bei anderen in der Beobachtungszeit nicht wieder aufgetreten. Weitere Versuche sind bereits im Gange.

e) Rheumatismus.

Der acute Muskel- und Gelenkrheumatismus wird durch das Thorium günstig beeinflusst. Ob wir es hier mit einem Heileffect zu thun haben, ist sehr schwer zu sagen. Wir haben bei den vorher beschriebenen Krankheiten öfters hervorgehoben, dass das Thorium X schmerzstillend



wirkt. Da die Steifigkeit in vielen Fällen entweder durch Schmerzhaftigkeit des Gelenkes oder durch die Schmerzhaftigkeit der Musculatur hervorgerufen resp. unterhalten wird, so können wir in Anbetracht der analgetischen Wirkung nicht ohne Weiteres aus der Rückkehr zur Beweglichkeit auf die Heilung der Krankheit selbst einen Rückschluss ziehen. Praktisch ist diese Skepsis aber nicht berechtigt, denn der Patient wird ja bei dem Rheumatismus nicht durch seine Krankheit, sondern durch die Symptome gequält, und wir müssen deshalb auch eine Therapie anerkennen, die die Symptome behebt, ohne die Krankheit au fond zu kuriren. In der That haben wir Fälle von chronischem Muskel- und Gelenkrheumatismus behandelt, die auf die üblichen therapeutischen Mittel, insbesondere auf Salicylpräparate nicht reagirten und durch Thorium schmerzfrei wurden. Wir verabfolgten in diesen Fällen das Thorium auf allen drei Wegen und fanden im Effect keine wesentlichen Unterschiede bei den verschiedenen Applicationsarten. Im Anfang haben wir grössere Dosen, bis zu 150 elektrostatischen Einheiten, angewendet, kamen aber im Laufe unserer Beobachtungen davon ab und können die absolut ungefährliche Medication, den Patienten kleine Dosen von 10—30 elektrostatischen Einheiten in Abständen von 2—3 Tagen zu verabreichen, empfehlen. Recidive traten häufig auf, konnten aber durch erneuerte Anwendung des Thorium X gebessert werden. Bei der acuten Polyarthritis haben wir Fälle beobachten können, die absolut nicht auf Thorium X reagirten, so sahen wir in einem Falle trotz der Thorium-Medication eine Endocarditis eintreten, die dann den gewöhnlichen Verlauf nahm. Die Patientin behielt eine Insufficienz der Mitralklappe zurück. In anderen Fällen von Polyarthritis hat das Mittel die Krankheit entschieden coupirt, und sowohl die Schwellung der Gelenke wie die Schmerzhaftigkeit, das Fieber und der Verlauf wurde in bemerkenswerther Weise beeinflusst. In zwei Fällen hatten wir Gelegenheit, bei gonorrhoischer Kniegelenksentzündung das Mittel anzuwenden und können hier über die prompte Wirkung referiren. Es kehrte nicht nur die Beweglichkeit des Gelenkes zurück, es hörte nicht nur die Schmerzhaftigkeit des Gelenkes auf, sondern die Schwellung, die durch Stauungs-Heissluft und specifische (Artigon-) Behandlung längere Zeit hindurch unbeeinflusst blieb, nahm rasch ab, und das Kniegelenk erhielt fast sein normales Profil.

Wir wollen die hier angeführten Resultate durch einschlägige Krankengeschichten belegen:

Frau G., 33 Jahre alt, Hauspflegerin. In der Kindheit Masern, Scharlach, Lungenentzündung. Vier Wochen vor der Aufnahme in der Charité bekam Patientin Schmerzen im linken Fuss und Kniegelenk, die sich besonders beim Gehen bemerkbar machten. Die Gelenke waren stark geschwollen und steif. Sie wurde mit Salicylaten und Jodvasogeneinreibungen behandelt, jedoch ohne Erfolg. 14 Tage nachher traten auch Schmerzen im rechten Fuss ein. Einen Tag vor der Aufnahme ist eine Angina tonsillaris aufgetreten. Bei der Aufnahme war der rechte Oberschenkel 4 cm dicker als der linke; beide Oberschenkel stark druckempfindlich; das linke Fuss- und Kniegelenk sowie das rechte Fussgelenk bei Bewegung schmerzhaft. Tonsillen stark geschwollen, lacunäre Eiterung

beiderseits. Nach 5 Tagen sind die Halserscheinungen zurückgegangen, Muskel- und Gelenkschmerzen blieben aber bestehen. Nach 25 tägigem Aufenthalt in der Charité, während welcher Zeit die Heissluft- und Salicyltherapie ohne Erfolg gewesen ist, erhielt die Patientin 20 elektrostatische Einheiten Thorium X intravenös. 2 Tage danach steht die Patientin auf, nach weiteren 2 Tagen kann sie bereits Treppen steigen und 7 Tage später verliess Patientin beschwerdefrei die Charité.

Fräulein G., 22 Jahre alt. Als Kind Masern und in mehreren Gelenken Rheumatismus. Den ersten Gelenkrheumatismus hatte Patientin im Jahre 1906, seitdem war sie nie gesund. 1908 war sie in dem Erholungsheim Niederschönhausen, nachher hatte sie noch Schmerzattacken in den Gelenken zu überstehen. Am 26. 1. 1912 bekam Patientin starkes Reissen und Schmerzen in den Gelenken unter Schüttelfrost und Fieber. Bei der Aufnahme am 16. 2. 1912 erhoben wir folgenden Befund: Bei der Bewegung der Arme und Beine werden starke Schmerzen geäussert. Active Bewegungen werden nicht gemacht, passive Bewegungen stossen auf einen Widerstand, besonders bei Beugebewegungen des Knie- und Ellenbogengelenkes sowie bei Bewegungen in der linken Schulter schreit Patientin laut auf. Gelenkauftreibungen sind nicht vorhanden. Temperatur steigt täglich bis 38°. Circulationsapparat ohne Besonderheiten. Am 30. 1. 1912 erhält Patientin 144 elektrostatische Einheiten intravenös und am 31. finden wir in der Krankengeschichte folgendes verzeichnet: Patientin kann am Morgen das rechte Kniegelenk ohne Schmerzen bewegen; am Abend hat die Patientin in keinem Gelenk mehr Schmerzen, sie kann aufstehen und sich schmerzfrei bewegen. Trotzdem stieg die Temperatur noch 6 Tage lang bis 38°, um dann völlig zu schwinden. Patientin wurde am 16. 2. geheilt entlassen.

Fräulein M. W., Dienstmädchen, 28 Jahre alt. Patientin war nie krank. Aufnahme am 13. 12. 1911. Am 1. 12. 1911 bekam Patientin in der Nacht ein kribbelndes Gefühl im rechten Knie, das allmählich in starken Schmerz überging. Das Knie wurde dabei dick. Seit 3 Monaten besteht Ausfluss aus der Scheide. Das Knie wurde mit Jodpinselungen behandelt. Weder die Schwellung noch der Schmerz wurden durch die Behandlung beeinflusst.

Die Maasse des Kniegelenks sind folgende:

rechts, über der Mitte der Patella gemessen	34	cm,
oberer Rand der Patella	35,5	„
unterer „ „ „	32,5	„
links, Mitte „ „	37	„
oberer Rand „ „	39	„
unterer „ „ „	35	„

Im Ausfluss wurden Gonokokken festgestellt. — Am 13. 12. 1911 Einleitung der Stauungsbehandlung. Am 14. 12. 3 g Salol. In der Folge ähnliche Behandlung ohne einen Einfluss auf den Process. Am 27. 12. sind die Herztöne unrein, der erste Ton an der Spitze von systolischem Geräusch begleitet. Extrasystolische Arhythmie. Sie erhält 130 elektrostatische Einheiten intravenös.



Am 6. 1. 1912 sind die Maasse folgende:

rechts, 10 cm oberhalb der Patella	44	cm,
oberer Rand der Patella	38	„
Mitte „ „	35	„
unterer Rand „ „	34	„
5 cm unterhalb der „	32	„
links, 10 cm oberhalb der Patella	42	„
oberer Rand der Patella	40,5	„
Mitte „ „	39,5	„
unterer Rand „ „	37	„
5 cm unterhalb „ „	35	„

Am 22. 1. 1912 wird die Herzfunktion wieder regulär. Patientin wird am 2. 2. 1912 geheilt entlassen.

Fig. 9.



Fig. 10.



Um die Wirkung des Thorium X bei der rheumatischen Gelenksentzündung zu demonstriren, bringen wir die Bilder (Fig. 9, 10, 11, 12) einer an dieser Krankheit leidenden 44jährigen Patientin A. S. Die Krankheitsgeschichte ist kurz folgende: Pat. ist angeblich, abgesehen von ihrer jetzigen Krankheit, nie krank gewesen. Im Alter von 17 Jahren erkrankte Pat. an einem acuten Gelenkrheumatismus. Es wurde zunächst das rechte Kniegelenk befallen, dann ging die Erkrankung auf die Handgelenke und schliesslich auf alle Gelenke über. Pat. ist dann seit dieser Zeit nie wieder ganz gesund geworden. Bald ging es mit manchen Gelenken besser, bald wieder schlechter. Zwei Jahre nach Beginn der Erkrankung begann eine allmähliche Versteifung der Gelenke einzutreten. Pat. ist in der ganzen Zeit verschiedentlich behandelt worden, und hat ab und zu auch eine Besserung gespürt, die aber nie lange angehalten hat. Badekuren in Teplitz und Oeynhausen haben auch nur vorübergehend geholfen.

Status praesens: Kleine Frau in gutem Ernährungszustand. Rotation in beiden Schultergelenken sehr beschränkt. Elevation des rechten Armes nur bis zu einem Winkel von 80°, des linken Armes in noch geringerem Maasse möglich (Fig. 9). Flexion und Extension in beiden Ellenbogengelenken ausserordentlich stark beschränkt, rechts mehr wie links. Bewegungen im rechten Handgelenk ganz ausgeschlossen, im linken noch im geringen Maasse möglich. Sämmtliche Fingergelenke sind fast völlig steif. Das rechte Kniegelenk ist kaum beweglich, das linke ist beweglicher. Die Fussgelenke können etwas bewegt werden. Pat. kann nicht einmal mit Hülfe einer Stütze stehen. Am 16. 6. 1912 bekommt die Pat. 30 elektrostastische Einheiten intravenös, und direct im Anschluss daran schwinden die Schmerzen. Schon nach 2 Tagen ist eine auffallende Besserung der Beweglichkeit zu beobachten. Fig. 10

Fig. 11.



Fig. 12.



ist am 3., Fig. 11 am 8. und Fig. 12 am 10. Tage nach der Injection aufgenommen. Nach 5 Tagen konnte die Patientin stehen, und nach weiteren 10 Tagen einige Schritte mit Stock gehen. Diese Besserung besteht bis zum heutigen Tage, wenn auch ein weiteres Fortschreiten der Besserung kaum zu beobachten war. Die Patientin kann, wenn auch schwer, ohne Stock gehen und hat keine Schmerzen. Die Beweglichkeit fast aller Gelenke ist wesentlich besser geworden (Figg. 10, 11, 12), die Schwellung hat abgenommen. Insgesammt wurden bisher, also in 5 Monaten, 3 mal 30 elektrostatische Einheiten von Thorium X gegeben.

C. Circulationskrankheiten.

Wir haben in den entsprechenden Capiteln über die Wirkung des Thorium X auf den Circulationsapparat bereits alle Erfahrungen niedergelegt, die wir an unserem Krankenmaterial gewonnen haben. Die Thierversuche wiesen uns den Weg, das Mittel auch bei der Er-



krankung der Circulationsorgane anzuwenden, und zeigten andererseits die Grenzen der therapeutischen Wirksamkeit an. Die krankhaft gesteigerte Hypertonie wird hauptsächlich die Indication zur erfolgreichen Anwendung des Mittels bieten. Wir können über eine Reihe von Fällen berichten, bei welchen wir durch Anwendung von Thorium X den Blutdruck herabsetzten (vgl. hierüber Tabelle 15). Es ist aus dieser Tabelle ersichtlich, dass wir nicht in allen Fällen eine Herabsetzung des Blutdruckes bewerkstelligen konnten, und dass die Blutdruckerniedrigung nicht immer denselben Grad erreicht hat. Wir konnten den Grund für dieses refractäre Verhalten bisher nicht eruiren, doch scheint uns wahrscheinlich, dass das dem jeweiligen Zustand des Gefässsystems angepasste Individualminimum nicht herabgedrückt werden kann. Der Schwund der Arterienelasticität wird durch eine Hypertonie compensirt; eine Hypercompensation wird wohl hier genau so wie bei anderen compensatorischen Functionen auftreten können. Ob dieses „Hyper" der Compensation zum Verschwinden gebracht werden kann, ist nicht ausgeschlossen. Alle uns bisher bekannten Mittel, die den Blutdruck herabzusetzen fähig sind, können dies nur bis zu einem gewissen Grade. Unter ein gewisses Individualminimum hinaus vermag kein Mittel den Druck herabzusetzen. Hält sich die Compensation mit der Schädigung der Wandelasticität das Gleichgewicht, so werden die blutdrucksenkenden Mittel ohne Erfolg sein. Bei jedem blutdruckherabsetzenden Mittel finden wir Fälle, die nicht darauf reagiren. Das Thorium ist diesbezüglich auch nicht besser. Es scheint uns aber einen besonderen Vorzug vor anderen Mitteln zu haben, da es schon in verhältnissmässig geringen Activitäten wirksam ist, keine schädlichen Nebenwirkungen hat und, wie es scheint, auf den Kreislauf direct beruhigend einwirkt.

Konnten Loewy und Plesch bei der Einathmung von Radiumemanationen von allerdings schwachen Activitäten von ca. 2 M.-E. pro Liter eine vorübergehende Blutdruckerniedrigung erzielen, so beweisen unsere Versuche, dass wir durch das Thorium eine länger andauernde Blutdruckerniedrigung hervorrufen können. In der Therapie darf man nicht allzu skeptisch sein. Wenn man auch danach trachten muss, Mittel und Wege zu ersinnen, krankhafte Processe zur vollkommenen Heilung zu führen, so darf man andererseits auch nicht Mittel verschmähen, die nur vorübergehend eine Besserung bringen. Besonders wird dies einleuchten bei den hypotonisirenden Mitteln, weil es doch für einen Muskel, wie das Herz von vitaler Bedeutung und für seine weitere Function eine Conditio sine qua non sein kann, wenn wir ihm Gelegenheit geben, sich auszuruhen i. e. zu erholen. In diesem Sinne nur wollen wir die Thoriumtherapie bei einer Ueberanstrengung des Herzens, sei sie relativ oder absolut, empfehlen. — Wodurch die Blutdruckerniedrigung hervorgerufen wird, ist in den bisherigen Versuchen nur angedeutet. Wir nehmen sowohl auf Grund des Thierexperimentes wie auf Grund der klinischen Erfahrung an, dass das Thorium eine bessere Dehnbarkeit des Herz- und Gefässsystems hervorruft und dauernd blutdruckerniedrigend wirkt. — Eine directe vasodilatorische Wirkung anzunehmen, fühlen wir uns nicht beberechtigt. Unsere Annahme wird bekräftigt durch die Beobachtung, die

wir bei Angina pectoris-Kranken gemacht haben. Auffallend war der Effect in diesen Fällen nicht nur durch die Blutdruckerniedrigung sondern auch durch das Ausbleiben resp. Milderung der stenocardischen Anfälle und wir konnten dies auch dort beobachten, wo das Thorium den Blutdruck unbeeinflusst liess.

Frau A. B., 53 Jahre alt, Aufnahme 25. I. 1912. — Mit 4 Jahren Masern, mit 10 Jahren Chlorose. Oefters rheumatische Anfälle. Menses bis zum 54. Jahr regelmässig, 3 Aborte im 7. Monat, 9 Partus, davon drei Kinder gestorben. Vor zwei Jahren bekam Patientin öfters Athemnoth, Herzklopfen, Angstgefühl und Brustbeklemmung. Vor $^1/_4$ Jahr diagnosticirte der Arzt angeblich Gefässentzündung. Vorübergehend sind die Beschwerden geringer gewesen, kürzlich indessen verschlimmerten sie sich, Patientin wachte oft auf vor Herzklopfen und heftigen Schmerzen in der Herzgegend. Patientin klagt ferner über ein taubes Gefühl in den Oberschenkeln; wenn sie kurze Zeit gesessen hatte, wurden ihr die ersten Schritte schwer. Ausserdem hatte sie oft unter Blähungen zu leiden. Wassermann +++; ausser einem klappenden accentuirten Aortenton ist aus dem Befund nichts Nennenswerthes hervorzuheben. Blutdruck 206 mm Hg. Elektrocardiogramm zeigt eine recht hohe J-, eine tiefsinkende Jp-Zacke. F-Zacke mässig ausgebildet, keine Irregularitäten. Patientin erhielt eine Dosis von 1300 elektrostatische Einheiten intravenös, wonach sich der Druck auf 198 Maximum stellte. — Die Anfälle blieben aus und die Patientin wurde am 2. 3. 1912 entlassen, ohne wieder stenocardische Schmerzen bekommen zu haben.

Frau E. N., 58 Jahre alt. Sie soll stets gesund gewesen sein. Vor 4 Jahren bekam Patientin Luftmangel bei körperlicher Anstrengung. Nachts traten häufig Angst und Druckgefühl über der linken Brust auf, es kochte und schäumte von unten herauf, es kam weisser Schaum oder Auswurf vom Munde, ein derartiger Anfall dauerte dann etwa eine halbe Stunde, wonach das halbe Nachtgeschirr mit dem Auswurf angefüllt war. Vor zwei Jahren exacerbirten die Anfälle wieder, vor einem Jahr angeblich Rippen- und Brustfellentzündung, wonach ein starker quälender Husten zurückblieb.

Patientin war in Abständen von einigen Wochen dreimal in der Charité behandelt. Zu der letzten Aufnahme, am 27. 1. 1912, kommt Patientin wegen des alten Leidens, nachdem sie zeitweise 5 Wochen lang gelegen hat. Die Athemnoth und Brustbeklemmung ist während der letzten Zeit wieder sehr schlimm geworden. — Anasarca, starke Cyanose, Herz besonders nach rechts vergrössert. Erster Ton war an der Spitze gespalten, über der Aorta leises systolisches Geräusch. Unterer Leberrand drei Finger unter dem Rippenbogen. — Milz ebenfalls vergrössert und hart. Patientin erhält 100 elektrostatische Einheiten intravenös, sofort nach der Injection giebt Patientin an: „als ob sich im Brustkorb alles gedehnt hätte“, sie kann sich wieder hinlegen und tief und regelmässig Luft holen. Die Wirkung hält 4 Tage an, es treten zwar keine Anfälle auf und sie fühlt den Druck und die Beklemmung nicht, die Athmung wird aber wieder schwerer. Diurese schlecht. — Patientin erhält wieder 30 elektrostatische Einheiten, wonach die Athmung wieder freier wird.



Da sich keine Diurese einstellt, erhält die Patientin in der Folgezeit Digitalis und Diuretin. Am 14. 2. 1912 kommt es zum Exitus letalis. — Die Section ergab schwere Myocarditis, Arterio- in specie Coronarsklerose, sonst nichts Besonderes.

Dr. med. R. aus Russland, 62 Jahre alt. Seit 5 Jahren bei körperlicher Anstrengung, besonders aber nach jeder grösseren Mahlzeit stenocardische Anfälle. Blutdruck vor der Injection von 200 elektrostatischen Einheiten am 3. Februar 1912 = 212—120 mm Hg.

5	Minuten nach der Injection	186—100 mm Hg,
20	„ „ „ „	174—94 „ „
2	Tage „ „ „	168—96 „ „
4	„ „ „ „	170—100 „ „
11	„ „ „ „	150—106 „ „

Seit der Injection schwanken die Anfälle, Patient kann seinem Berufe nachkommen und fühlt sich nach seinen Berichten seit der Injection, also seit 6 Monaten angeblich wohl.

D. Blutkrankheiten.

Unsere Thierversuche haben, wie bereits in Capitel 2 erwähnt ist, eine grosse Affinität des Thoriums zum Knochenmark ergeben. Die histologischen Untersuchungen, die von *Plesch* und *Pappenheim* ausgeführt wurden, haben den Befund bekräftigt, sodass wir von vornherein auf eine Wirkung auf das hämatopoetische System erwarten konnten. Unsere Hoffnungen haben sich bestätigt, denn, wie es scheint, hat das Thorium auf kein Gewebe einen grösseren Einfluss wie auf Organe, die an der Blutbildung betheiligt sind.

Bevor wir zur Behandlung Kranker übergingen, mussten wir zunächst die Wirkungen studiren, die das Thorium X auf den blutgesunden Körper in therapeutischer Dosis hervorrufen könne. Bei unseren Untersuchungen haben wir das Blutbild bei Patienten verfolgt, bei denen wir das Thorium wegen bestehender rheumatischer Beschwerden verabreichten. Eine Patientin, Frau A. S. hat ein normales Blutbild mit 4500 weissen und 4300000 rothen Blutkörperchen. Unter dem Mikroskop: Starke Vermehrung und Vergrösserung der Blutplättchen, an den Rothen nichts besonders Auffallendes; die polynucleären Leukocyten sind im mikroskopischen Präparat stark vermehrt. 24 Stunden nach der Injection ergab die mikroskopische Untersuchung fast *völliges Fehlen von Blutplättchen und die Reduction der Leukocytenzahl*. Nach 4 Tagen sind die Blutplättchen wieder in mässiger Menge vorhanden, die Leukocyten sind verringert, die procentische Zusammensetzung der Weissen normal.

Im zweiten Fall war eine leichte Chlorose vorhanden, Sauerstoffcapacität des Blutes mit dem *Plesch*'schen Kolbenkeilhämometer gemessen 11 Vol. pCt.

Unter dem Mikroskop ausser geringerer Blässe der rothen Blutkörperchen normales Blutbild. Die Patientin bekam 272,7 elektrostatische Einheiten, und wir fanden nach 24 Stunden: Blutplättchen in mässiger

Zahl, blass gefärbt, Leukocyten an einzelnen Stellen des Präparates etwas angehäuft. Nach 6 Tagen ist eine deutliche Anisocytose der rothen Blutkörperchen wahrzunehmen, Blutplättchen sind im Präparate nicht zu sehen, die Leukocyten sind an der Zahl weder vermehrt noch vermindert, verschiedene Formen sind in normal-procentischer Zusammensetzung vorhanden.

a) Secundäre Anämie.

Wir besitzen einen Fall, bei dem wir das Blutbild einer secundären Anämie fanden. Es war dies die Plättfrau R., die angeblich ausser einer mit 18 Jahren durchgemachten Lungenentzündung stets gesund gewesen sein soll. Sie hielt sich Tags über ihres Berufes wegen in einem Raum auf, in welchem ein offener Cocksofen zur Erhitzung der Bolzeneisen brannte. Patientin ist etwa seit 2 Jahren blass geworden, und ein damals consultirter Arzt stellte eine Nervenkrankheit und eine hochgradige Blutarmuth fest. Von diesen beiden Krankheiten wurde sie angeblich geheilt, die Blässe blieb aber bestehen. 3 Monate vor der Aufnahme in die Charité wurde die Patientin wieder krank, sie bekam geschwollene Beine und litt an Schlaflosigkeit und heftigen Kopfschmerzen, die unter heftigem Schwindelgefühl vorne im Kopf begannen und sich dann nach dem Hinterkopf zogen. Gleichzeitig trat Blutspucken auf. In der Folge bekam sie Stiche in der rechten Brustseite und heftige Athemnoth.

Status praesens: Das Herz nach beiden Seiten vergrössert, Herzaction stark beschleunigt. Oedem des ganzen Körpers, Beine besonders geschwollen. In den Lungen feuchtes Rasseln, im Auswurf keine Tuberkelbacillen, Stuhl ohne Befund, im Harn 3 pM. Albumen, Cylindrurie, Blutdruck 98—220 mm Hg; 1950000 rothe und 27000 weisse Blutkörperchen, Sauerstoffcapacität mit dem Plesch'schen Kolbenkeilhämometer bestimmt 5 Volumen pCt. Im Blutpräparat 70 pCt. Neutrophile, 3 pCt. Eosinophile, 20 pCt. Lymphocyten, 7 pCt. Mononucleäre. Blutplättchen vermehrt, die polynucleären Leukocyten in der Kernfiguration übernormal segmentirt. Wir gaben der Patientin 50 elektrostatische Einheiten und fanden nach 8 Tagen: die Anisocytose scheint auffallender, besonders sieht man auch sehr kleine Formen. Die Blutplättchen stark vermehrt. Die Leukocytose scheint nicht ganz so ausgesprochen wie im Präparat I, ist aber in dem mikroskopischen Bilde doch wohl vorhanden. Zahl der rothen Blutkörperchen 2030000.

b) Perniciöse Anämie.

Fanden wir bei einer secundären Anämie, die im Anschluss an eine Granularatrophie der Niere auftrat, bei verhältnissmässig geringen Dosen der Substanz keine wesentlichen Veränderungen des Blutbildes, in specie keine nennenswerthe Vermehrung der rothen Blutkörperchen, so haben wir uns doch nicht entmuthigen lassen unsere therapeutischen Versuche bei Kranken fortzusetzen, bei denen die Vermehrung der rothen Blutelemente wünschenswerth erschien. Uns leitete der allgemeine pharmakodynamische Grundsatz, nach welchem jedem zerstörenden Mittel in entsprechend kleinerer Dosis auch eine Reizwirkung zukommen muss.



Wenn wir auch im Thierexperiment die grosse zerstörende Wirkung auf die blutbildenden Organe beobachtet hatten, und, wie wir später noch ausführen werden, bei den Krankheiten, bei welchen die weissen Blutelemente in krankhafter Weise gesteigert waren, eine mit anderen Mitteln in diesem Maasse niemals erreichte Verminderung hervorgerufen hatten, so mussten wir dennoch annehmen, dass wir mit kleinen Dosen das Knochenmark in einer Weise würden reizen können, die zur Anregung der Blutbildung führen würde.

Da wir schon nach Darreichung von 100 elektrostatische Einheiten die Beeinflussung der Zahl der weissen Blutkörperchen beobachtet hatten, so haben wir als **Reizdosis** geringere Dosen verwenden müssen und glauben auf Grund unserer klinischen Erfahrung die Dosis von 50 elektrostatischen Einheiten als Maximum für die Reizwirkung angeben zu können. Bei der Behandlung der Anämie bezw. der Dosirung ist zu befolgen, dass man den Körper gewissermaassen einer constanten Reizwirkung aussetzen muss, was man durch die häufigere Verabfolgung des Thorium X ohne Weiteres erreichen kann. Es sei hier nochmals betont, dass wir zunächst, um das Mittel genauer zu studiren, den intravenösen Weg als die reinlichste Art der Darreichung gewählt haben, aber niemals diesen Weg als den einzig gangbaren bezeichnet haben. Wir liessen sehr häufig das Mittel trinken und konnten auch so die gewünschten Wirkungen erzielen. Beim Trinken von Thorium X scheinen dieselben Gesetze zu obwalten, wie dies bereits bei der Radiumemanation festgelegt ist, es wird die Aufsaugung aus dem leeren Magen resp. Darm viel schneller erfolgen, als wenn wir das Mittel nach der Mahlzeit verabfolgen. Ein Fall, bei welchem wir zum ersten Male die günstige Wirkung des Thorium X beobachtet haben, war folgender:

Die Patientin ist eine 30 Jahre alte Arbeiterfrau. Sie hat immer ihr gutes Auskommen gehabt, Menses regelmässig, hat viermal geboren. Seit mehreren Jahren aber ist sie blass geworden. Im September v. J. ist die Blässe immer stärker geworden, und die Patientin wurde immer elender. Wir bekamen sie von dem Collegen Theodor Cohn in einem ganz dekrepiden Zustande zugeschickt. Sie hatte 120—140 Herzschläge pro Minute, accidentelle Herzgeräusche, Oedeme, sie war appetitlos, hatte Erbrechen und konnte nichts bei sich halten. Sie war, man konnte sagen, fast moribund, eine wiederholte Eisen-Arsentherapie war bei ihr ohne Erfolg.

Wir haben die Patientin mit einer Dosis von 20 elektrostatischen Einheiten intravenös gespritzt, die wir als „**Reizdosis**“ bezeichnet haben und die Tabelle 29 zeigt, wie schnell und in welchem Maasse sich das Blutbild geändert hat.

Die Patientin kam mit 340 000 rothen Blutkörperchen (fast ausschliesslich Poikilocyten) hinein, und das Blut zeigte eine Sauerstoffcapazität von 3,4 Volumprocent statt der normalen 16 bis 18 Volumprocent. Schon am ersten Tage nach der Reizdosis stieg die Zahl der rothen Blutkörperchen auf 1 200 000, am zweiten Tage auf 1 500 000, dann auf 1 600 000. An dem in der Tabelle 29 verzeichneten Tage bekommt Patientin eine zweite Dosis, die ebenfalls so



gross war wie die erste, und am 13. Tage hat sie eine Blutkörperzahl von 2 270 000 und eine Sauerstoffcapacität von 8,4 Volumprocent. Uns ist natürlich nicht unbekannt, welch plötzliche Schwankungen Allgemeinzustand und Blutbild bei dieser Krankheit aufweisen können. Hier ist jedoch vor Allem zu betonen, dass ursprünglich fast gar keine „normalen" Erythrocyten da waren und solche fast nur am 13. Tage existiren, und dass ferner mit der zweiten Injection eine merkliche Besserung prompt sich einstellt. Dieser Befund wurde von Bickel, Hirschfeld, Klemperer, Nagelschmidt, Noorden u. A. bestätigt. Auch der Bickel'sche Fall hatte auf Arseninjectionen nicht reagirt. In der Zeit der Behandlung konnte Patientin kaum gehen und hatte ausgebreitete Oedeme. Die Zahl der rothen Blutkörperchen war 960 000, 50 pCt. Hämoglobin, Zahl der weissen 3800. Dieser Patient bekam 50 000 Mache-Einheiten pro Tag und im Laufe von 5 Wochen trat eine erstaunenswerthe Besserung ein. Die Zahl der rothen Blutkörperchen stieg auf 4610000, die der weissen auf 8000, Hämoglobinwerth war 90 pCt.

Tabelle 29.

Fall I. Perniciöse Anämie.

Datum	Zahl der rothen Blutkörperchen	Sauerstoff-Capacität	Verabfolgte Activitäten in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen.
Am 10. 4. 1912 vor d. Inj.	340 000	3,4	—	Blutdruck 84—152.
„ 11. 4. 1912 „ „ „	340 000	3,4	20	Intravenös.
„ 12. 4. 1912	1 200 000	—	—	—
„ 13. 4. 1912	1 500 000	—	—	—
„ 14. 4. 1912	1 570 000	—	—	—
„ 15. 4. 1912	1 640 000	6,2	—	—
„ 16. 4. 1912	1 640 000	—	—	—
„ 19. 4. 1912	—	—	20	Intravenös.
„ 20. 4. 1912	2 120 000	8,4	—	—
„ 23. 4. 1912	2 188 000	—	—	—
„ 24. 4. 1912	2 270 000	8,6	—	—
„ 25. 4. 1912	2 256 000	—	—	—
„ 28. 4. 1912	2 440 000	9,2	—	—
„ 4. 5. 1912	2 430 000	9,6	20	Intravenös.
„ 6. 5. 1912	2 810 000	11,2	—	—
„ 10. 5. 1912	2 430 000	9,6	—	—
„ 13. 5. 1912	3 040 000	11,4	—	—
„ 17. 5. 1912	3 290 000	10,8	—	—
„ 23. 5. 1912	3 300 000	10,8	—	—
„ 25. 5. 1912	3 355 000	11,2	—	—
„ 30. 5. 1912	3 440 000	10,4	—	—
„ 13. 6. 1912	3 120 000	—	—	—
„ 17. 6. 1912	3 620 000	—	—	—
„ 20. 6. 1912	3 620 000	—	—	—
„ 27. 6. 1912	4 136 000	—	—	—
„ 6. 9. 1912	3 878 000	9,0	—	—
„ 13. 9. 1912	—	—	20	Trinkt.
„ 16. 9. 1912	2 500 000	—	20	„
„ 26. 9. 1912	2 575 000	—	10	„
„ 15. 10. 1912	1 500 000	—	—	Leukocyten: 4500.

Bei unserem Fall hielt die Besserung eine lange Zeit an. Wir sehen, dass ein Monat nach der Application die rothen Blutkörperchen bis auf



3 Millionen steigen und dementsprechend die O_2-Capazität bis 11,4 Vol.-pCt. zunimmt. Zwei Monate nach der Injection war dieser Zustand ohne erneuerte Darreichung von Thorium constant geblieben und es erreicht die Besserung den Culminationspunkt am 27. nach etwa zweieinhalb Monaten mit einer Blutkörperchenzahl von 4136000.

Noch 5 Monate nach der Verabreichung der ersten Thorium-Injection hat die Patientin ca. 4000000 rothe Blutkörperchen mit 9 Vol.-pCt. Sauerstoffcapacität. Wir wollen dies letztere besonders betonen, weil wir daraus einen fast normalen Färbeindex berechnen können.

Von diesem Zeitpunkt an sinkt in den folgenden 6 Wochen trotz wiederholter Anwendung von kleinen Thoriumdosen rapid die Blutkörperzahl, um bis zum Tage dieser Publication zu dem Werth von 1100000 zu sinken. — Das Blutbild weist wieder zahlreiche Poikilocyten auf und auch klinisch sahen wir die Symptome der Anämie auftreten, insbesondere klagt die Patientin über zunehmende Athemnoth und Schwäche.

Konnten wir mit Recht die anfängliche Besserung als einen Triumph der Thoriumtherapie bezeichnen, so müssen wir das Recidiv als ein untrügliches Zeichen dafür ansehen, dass wir durch das Thorium nur symptomatisch die Verbesserung der Blutzusammensetzung hervorgerufen haben, den Kern der Krankheit haben wir durch das Thorium nicht vernichtet. Es hiesse das Kind mit dem Bade ausgiessen, wollten wir die therapeutische Bedeutung des Thorium X deshalb allzu gering einschätzen. Wenn wir auch kein Dauerresultat erzielen konnten, so ist doch die Besserung, wir könnten sagen die 5 Monate dauernde Gesundheit, die wir der Patientin durch das Thorium X verschafft haben, therapeutisch nicht zu unterschätzen. Wir halten es für unsere Pflicht, da die Empfehlung des Thorium X für Perniciosa von uns stammt und da wir über die längste Beobachtungsdauer der einzelnen Fälle verfügen, auch über das weitere Ergehen der Patienten zu berichten, und wir behalten uns vor, auch später über den Verlauf der Krankheit bei diesem Falle, den wir Gelegenheit haben, noch weiter zu beobachten, zu berichten.

Der Fall II von Perniciosa betraf eine 42jährige Wirthschafterin. Sie wurde am 15. 5. 1912 in die Klinik aufgenommen. Von Kinderkrankheiten hat sie Masern, Scharlach, Diphtherie überstanden. Patientin ist angeblich seit ihrer Kindheit immer bleichsüchtig gewesen und hat immer an Nasenbluten gelitten. Im Mai vorigen Jahres bemerkte Patientin eine allmählich zunehmende gelblich fahle Verfärbung des Gesichts und der übrigen Körperhaut. Seit dieser Zeit fühlt sich die Patientin sehr schwach, so dass sie ihre Stellung aufgeben musste. Ferner traten Herzklopfen, Athemnoth und Appetitlosigkeit auf. Sie wurde wiederholt mit Eisen und Arsen behandelt, jedoch ohne Erfolg.

Aus dem Status praesens ist ausser der Blässe, Vergrösserung des Herzens, functionellen Herzgeräuschen und Anasarca mässigen Grades und einer Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend nichts weiter Wichtiges zu berichten. Der Blutbefund ist aus der umstehenden Tabelle 30 ersichtlich.

In diesem Falle konnten wir keine so rapide Besserung des Blutbildes wie im Falle I constatiren. Wir sehen in den ersten 14 Tagen eine stete Vermehrung der rothen Blutkörperchen und dann



Tabelle 30.

Fall II. Perniciöse Anämie.

Datum	Zahl der rothen Blut-körperchen	Sauerstoff-Capacität	Verabfolgte Activitäten in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen.
Am 14. 5. 1912	680 000	3,0	20	Intravenös.
„ 15. 5. 1912	820 000	—	—	—
„ 17. 5. 1912	1 120 000	3,8	—	—
„ 18. 5. 1912	1 120 000	4,6	—	—
„ 20. 5. 1912	1 040 000	4,6	—	—
„ 23. 5. 1912	1 000 000	4,0	—	—
„ 25. 5. 1912	1 200 000	4,6	—	—
„ 28. 5. 1912	1 000 000	4,0	35	Intravenös.
„ 29. 5. 1912	930 000	3,8	—	—
„ 30. 5. 1912	920 000	3,8	—	—
„ 1. 6. 1912	890 000	3,8	—	—
„ 3. 6. 1912	1 120 000	4,0	—	—
„ 5. 6. 1912	—	—	90	Intravenös.
„ 10. 6. 1912	1 656 000	—	—	—
„ 14. 6. 1912	2 404 000	—	—	—
„ 15. 6. 1912	—	—	50	Intravenös.
„ 17. 6. 1912	2 030 000	6,0	—	—
„ 19. 6. 1912	2 252 000	—	—	—
„ 22. 6. 1912	2 100 000	—	—	—
„ 28. 6. 1912	2 840 000	—	—	Blasse Papille, Andeutung von Uthoff'schem Phänomen.
„ 1. 7. 1912	2 048 000	—	125	Trinkt.
„ 4. 7. 1912	2 041 000	—	—	—
„ 5. 7. 1912	—	—	30	Intravenös.
„ 6. 7. 1912	2 295 000	—	—	—
„ 8. 7. 1912	2 045 000	—	—	—

eine Stagnation der Zahlen eintreten, indem die Zahl der rothen Blutkörperchen zwischen 900000 und 1100000 herum schwankt. — Wir entschliessen uns deshalb zu einer neuen intravenösen Verabfolgung des Thorium X und wir sehen ganz prompt die Zahl binnen 4 Tagen um ca. 800000 sich vermehren. — Sechs Wochen nach der ersten Thorium-Injection ist die höchste Zahl von 2840000 erreicht und auch das Blutbild weist weder kernhaltige noch in ihrer Form veränderte rothe Blutkörperchen auf. Trotz wiederholter Dosen ist der weitere Anstieg der Zahl der rothen Blutkörper ausgeblieben, und die Patientin verlässt nach zwei Monate langem Aufenthalt die Klinik. Ueber das weitere Schicksal der Kranken ist uns nichts bekannt geworden.

Wir führen in der Tabelle 31 aus unserem Beobachtungsmaterial noch zwei Fälle an, bei denen es sich um vielfach wiederholte Recidive gehandelt hat, und die in der Charité zum Exitus gekommen sind. — Die Thoriumtherapie war hier, wie aus der Tabelle 31 ersichtlich, von keinem rettenden, ja vielleicht nicht einmal von einem lebensverlängernden Einfluss. Wir legen dennoch ein besonderes Gewicht auf diese Beobachtungen, weil sie uns in ganz eminenter Weise dasselbe zeigen können, was wir in unseren Tier-Untersuchungen gefunden haben, dass nämlich das Thorium X einen Reiz auf die hämatopoetischen Organe auszuüben fähig ist. — Bei dem Fall III steigert sich die Blutkörperzahl



Tabelle 31.

Fall III und IV. Perniciöse Anämie.

	Datum	Zahl der rothen Blut-körperchen	Sauerstoff-Capacität	Verabfolgte Activitäten in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen.
Fall III.	7. 6. 1912	1 200 000	4,8	70	Intravenös.
	9. 6. 1912	1 200 000	—	—	—
	11. 6. 1912	1 400 000	4,8	—	—
	12. 6. 1912	1 324 000	4,8	—	—
	13. 6. 1912	1 328 000	—	—	—
	14. 6. 1912	1 420 000	—	—	—
	15. 6. 1912	1 028 000	—	50	Intravenös, 3254 weisse Blutk.
	17. 6. 1912	1 664 000	6,4	20	Trinkt.
	19. 6. 1912	1 468 000	—	—	—
	20. 6. 1912	1 368 000	—	—	—
	21. 6. 1912	1 968 000	7,0	—	—
	25. 6. 1912	1 396 000	5,6	—	—
	27. 6. 1912	1 520 000	—	—	—
	29. 6. 1912	1 164 000	4,0	—	Stark abgeblasste Papille, Uthoff'sches Phänomen deutlich, keine Blutung.
	1. 7. 1912	1 066 000	4,8	—	—
	3. 7. 1912	1 295 000	—	—	—
	8. 7. 1912	980 000	—	—	—
	9. 7. 1912	700 000	—	—	—
	10. 7. 1912	880 000	—	—	—
Fall IV.	19. 6. 1912	900 000	3,0	50	Trinkt.
	22. 6. 1912	1 408 000	—	—	—
	25. 6. 1912	1 632 000	—	—	—
	27. 6. 1912	1 368 000	4,6	—	—
	29. 6. 1912	1 756 000	—	—	Blasse Papillen, deutliches Uthoff'sches Phänomen.
	1. 7. 1912	924 000	3,6	—	—

bis 1968000 und dies in directem Anschluss an eine Thorium X-Application. Im Falle IV sehen wir ebenfalls in den ersten 10 Tagen eine Steigerung von 900000 auf 1760000 rothe Blutkörperchen. Das sind directe Wirkungen des Thorium X auf das Knochenmark und nicht etwa die bekannten Blutkrisen, weil das Herabsinken der rothen Blutkörperchenzahl auf das Minimum in einer sehr steilen Curve verläuft. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass es zu einer totalen functionellen Erschöpfung des Knochenmarkes gekommen ist, und dass wir das allerletzte Aufflammen einer total erschöpften Lebensfunction beobachteten.

c) Anaemia megalosplenica infantum.

Es handelte sich um ein 9jähriges Kind, welches am 7. 5. 1912 aufgenommen wurde. Im 3. Lebensjahr Masern, sonst stets gesund, keine hereditäre Belastung. Seit 3 Jahren ist sie immer blasser geworden und wurde sehr apathisch und schlafsüchtig. Würmer waren nicht gefunden worden. Hat oft an Diarrhoen gelitten. Oefter Arsenkuren ohne Erfolg.

Status praesens. Sehr blasses unterernährtes Kind, Herz und Lunge ohne Besonderheiten. Leber vergrössert, Milz reicht eine Hand breit



unter den Nabel. Der Blutbefund ist in der Tabelle 32 wiedergegeben, wie auch die Menge und Verabreichungsart des Thorium X.

Wir sehen, dass die Zahl der weissen Blutkörper auf die Hälfte gesunken ist und dass die Zahl der Erythrocyten von 2400000 auf in maximo 3700000 zugenommen hat, ohne dass parallel der Hämoglobinwerth auch gestiegen wäre. Klinisch war demgegenüber gar keine Besserung zu verzeichnen, die Milz wurde nicht kleiner, die Diarrhoen wurden nicht besser und das Allgemeinbefinden blieb unbeeinflusst.

Tabelle 32.

Datum	Erythrocyten	Leukocyten	Hämoglobin in Procenten	Thorium X in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen
8. 5. 1912	2 100 000	16 000	30	—	—
11. 5.	2 400 000	14 000	—	—	—
14. 5.	—	4 600	—	20	Intravenös.
15. 5.	—	5 200	—	—	—
18. 5.	3 400 000	3 200	30	—	—
20. 5.	3 080 000	6 300	30	—	—
22. 5.	3 360 000	7 000	—	—	—
26. 5.	3 500 000	—	—	50	Intravenös.
29. 5.	3 720 000	6 800	—	—	—
30. 5.	3 120 000	7 600	30	—	—
3. 6.	3 400 000	—	—	—	—
7. 6.	3 120 000	7 800	—	200	Intravenös.
8. 6.	3 200 000	8 200	30	—	—
12. 6.	3 360 000	—	—	—	—
16. 6.	3 320 000	—	—	—	—
17. 6.	—	—	—	40	Trinkt.
18. 6.	—	—	—	40	Trinkt.
19. 6.	—	—	—	40	Trinkt.
25. 6.	3 400 000	7 500	30	—	—

d) Myeloische Leukämie.

Was die Wirkung des Thorium X auf die Leukämie anbelangt, so haben wir folgende Wirkungen zu verzeichnen:

Im Falle 1 (Tabelle 33) handelte es sich um einen Mann von 52 Jahren. Er giebt an, seit 6 Jahren Schwellung der Milz wahrgenommen zu haben, seit dieser Zeit fühlte er sich schwach und die Schwäche ist in der letzten Zeit soweit vorgeschritten, dass er arbeitsunfähig ist. Er wurde bereits in drei Perioden mit Röntgenstrahlen behandelt, sowohl wie eine Röntgentherapie war eine Arsen-Eisentherapie ohne Erfolg geblieben. Bei der Aufnahme war Patient sehr blass; der Bauch und die Milzgegend, wahrscheinlich infolge der vorangegangenen Röntgentherapie, stark pigmentirt, es fanden sich Oedeme, besonders an den unteren Extremitäten, das Herz war gross, besonders im rechten Abschnitt erweitert und an der Spitze blasendes systolisches Geräusch; die Milz ragte bis zur Symphyse nach rechts 3 Querfinger über den Nabel, die Leber war hart und handbreit unter dem Rippenbogen zu fühlen. Das Blutbild zeigte 174 020 weisse Blutkörperchen, wovon 37 pCt. Myelocyten waren. Wir gaben dem Patienten nur einmal 3000 elektrostatische



Einheiten intravenös, worauf sich das Blutbild in der aus der Tabelle 33 ersichtlichen Weise, ohne die Thoriumapplication zu wiederholen, verändert hatte. In der Folgezeit traten sehr profuse, fast unstillbare Diarrhöen auf, die den Patienten sehr geschwächt haben. Auch der Appetit wurde schlecht und es trat eine allgemeine tiefbraune Pigmentirung der Haut auf.

Tabelle 33.

Leukämie (Fall 1).

Tage nach der Injection v. 3000 e.-s. E.	Weisse	Myelocyten	Mastzellen	Lymphocyten	Erythroblasten
—	174 020	37	55	1390	693
1	154 000	30	5	2000	555
3	151 555	25,9	3	2444	677
4	142 000	24	4	2222	—
5	119 911	25,9	4,5	1777	222
6	117 812	25	4,2	1800	—
7	30 022	19,2	4,6	155	—
9	19 577	18,7	5,2	355	—
11	5 888	19,08	5,4	311	—
14	1 866	14,1	1	88	—
17	666	17,0	4,6	—	—
18	855	15	—	—	4
19	1 344	24	—	—	2
22	1 733	29	—	—	1
24	2 400	23	—	—	—
26	1 200	25	—	—	—
28	1 722	54	—	—	—

Fall II (Tab. 34). Herr M. D., 68jähriger Heizer, ist seit dem Jahre 1875 thätig. Als Kind stets gesund, 1883 Typhus, im Jahre 1910 wegen Milzschmerzen im Krankenhaus Westend mit Röntgenstrahlen und Spritzen behandelt. Patient klagt über Schwäche und Druckgefühl im linken Hypochondrium.

Status praesens: Patient ist blass, keine Drüsen. Herz etwas nach links verbreitert, an der Spitze systolisches Geräusch. Zahl der weissen Blutkörper 109 000 mit 30 pCt. Myelocyten, Hämoglobin 75 pCt. nach Sahli. Der Patient erhielt eine einzige Injection von 5000 elektrostatischen Einheiten, wonach ebenfalls ganz profuse Diarrhöen auftreten. Patient erholte sich aber rasch danach und die Appetitlosigkeit, die nach der Injection aufgetreten ist, verschwand, und gab einem grösseren Appetit Platz, als er jemals im Leben des Patienten vorgekommen war. Den Zahlensturz der weissen Blutkörper wie auch die Zusammensetzung des Blutbildes haben wir in der umstehenden Tabelle 34 zusammengefasst.

Konnten wir im ersten Falle keine vollkommen normale Zusammensetzung des Blutbildes erzielen, so ist bei diesem Patienten auffallend, dass das Blutbild bereits in der achten Woche nach der Thorium X-Injection seine normale Zusammensetzung wiedererlangt hat.

Vier Monate nach der Injection fängt die Zahl der weissen Blutkörperchen wieder an zu steigen, sie erreicht die Zahl von 13000 und es sind wieder im Blutbilde Myelocyten bis zu 12 pCt. vertreten. Durch



Tabelle 34.

Myeloische Leukämie. (Fall II.)

Datum	Weisse	Myelocyten pCt.	Mastzellen pCt.	Lymphocyten i. d. Kammer	Grosse mononucleäre	O_2-Capacität	Einverleibte Activität in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen.
29. 2. 1912	110 440	29,6	4,4	—	—	—	—	Ausgesprochenes typisches myeloleukämisches Blutbild m. zahlreichen neutrophilen, eosinophilen, basophilen Myelocyten.
29. 2. 1912	109 000	30,0	4	—	—	--	—	—
1. 3. 1912	109 000	30,2	3,7	4	—	—	5000	Intravenös.
1. 3. 1912 4 Stdn. n. d. Inj.	90 600	30	3	—	—	—	—	—
2. 3. 1912	75 300	33	3,2	2	—	—	—	—
3. 3. 1912	51 600	21,6	10	—	—	—	—	—
4. 3. 1912	20 100	23,4	1	4	—	—	—	—
5. 3. 1912	16 022	13	—	—	—	—	—	—
6. 3. 1912	8 800	10	—	—	—	—	—	—
7. 3. 1912	7 700	11	—	—	—	—	—	—
8. 3. 1912	7 440	12	—	—	—	—	—	—
11. 3. 1912	3 644	10	—	—	—	—	—	—
12. 3. 1912	2 555	—	—	—	—	—	—	—
14. 3. 1912	2 155	13	2 eosinophile	—	—	—	—	Es besteht ein Zustand mässiger Leukocytose, wesentlich polynucleäre Leukocyten, an denen aber auch grosse Mononucleäre, ungekörnte Leukocyten betheiligt sind. Keine pathologische Zellformen.
23. 4. 1912	4 186	Keine	5	19	15	59	—	—
15. 5. 1912	4 320	„	2	20	—	63	—	Qualitativ das gleiche Bild wie am 23. 4., die relative Polynucleose ist stärker, kein leukämisches Bild.
17. 6. 1912	13 000	12	—	7	1	62	—	Beginnender leukämischer Aspect mit ausgesprochener Leukocytose, die pathologischen Formen treten auf: Myeloblasten und Leukoblasten 12 pCt., neutrophile Promyelocyten und Myelocyten 12 pCt., eosinophile Myelocyten 2 pCt., Mastmyelocyten u. Mastleukocyten 4 pCt.
18. 6. 1912	—	—	—	—	—	—	3000	Intravenös.
21. 6. 1912	11 200	Keine	—	—	—	—	—	Wieder mässiger Grad von relativer Polynucleose, kein leukämischer Zustand.
21. 9. 1912	30 000	—	—	—	—	—	—	Rothe: 3 348 000. Starke polynucleäre Leukocytose mit beginnendem leukämischem Recidiv.
23. 9. 1912	—	—	—	—	—	—	5000	Trinkt.

diese Recidive fühlten wir uns veranlasst, eine neuere Dosis von Thorium X dem Patienten zu verabfolgen, und wir sehen merkwürdiger Weise zwar nicht den erwarteten grossen Sturz der weissen Blutkörperzahl eintreten, aber die Myelocyten vollkommen aus dem Blutbilde verschwinden. Der Patient entzog sich fast drei Monate lang unserer Beobachtung, als wir ihn dann wieder sahen, war die Zahl der weissen Blutkörperchen wiederum gestiegen und Myelocyten waren wieder vorhanden. Die Milz ist noch nicht vergrössert und auch der Patient kann sich über seinen Zustand nicht beklagen, er rühmt sich eines guten

Appetits, wie er ihn in seiner gesundesten Zeit nicht gehabt hat. Wir wollen auf dieses Symptom, auf die gesteigerte Nahrungsaufnahmefähigkeit besonders aufmerksam machen, es wurde dies fast von jedem Patienten Monate nach der Thoriumanwendung berichtet. Der Fall ist, wie aus dem Gesagten hervorgeht, sehr bemerkenswerth. Wir könnten dasselbe, was wir über die Perniciosa bezüglich des Recidivs gesagt haben, hier wiederholen. Auch hier müssen wir leider bekennen, dass das Thorium X nicht das erwünschte Heilmittel der Leukämie ist, es hilft nur symptomatisch, indem es die Zahl der Blutkörperchen herunterdrückt, den Milztumor verkleinert und die durch den Milztumor bedingten, manchmal unerträglichen Leibschmerzen und Athembeschwerden beseitigt, vorübergehend die Besserung des allgemeinen Ernährungszustandes und das Zunehmen des subjectiven Kräftegefühls hervorruft. — Dauerresultate sind also auch mit dieser Therapie nicht zu erwarten, wir sind aber zu einer wichtigen Erkenntniss durch die Thorium X-Therapie gelangt und diese ist, dass die Vermehrung der weissen Blutkörperchen nur ein Symptom und nicht die leukämische Krankheit selbst ist. Nichtsdestoweniger ist die Thorium X-Therapie der Leukämie, wie wir heute mit Recht behaupten können, wohl die bequemste und wirksamste Behandlungsmethode, die die bisher üblichen medicamentösen (Arsen) und physikalischen (Roentgen) Mittel sowohl in Wirkung wie bezüglich der Bequemlichkeit der Application übertrifft. Mit keiner der bisher üblichen Methoden ist es möglich, die Zahl der weissen Blutkörper in einer Weise herunterzudrücken, wie wir dies mit Thorium X vermögen und es ist auch nicht gelungen, weder durch die medicamentöse noch durch die Roentgen-Therapie eine normale Zusammensetzung des Blutes zu erzielen. Die Gefahren der Roentgen-Therapie sind gewiss nicht kleiner wie die des Thoriums und die Dosirung ist auch nicht so bequem und so sicher wie bei der Thorium-Therapie. Es bleibt die Frage offen, ob es für den Kranken erwünscht ist, ob es von günstigem Einfluss für die Krankheit selbst ist, die Zahl der weissen Blutkörperchen auf das normale Maass herunterzudrücken; es kann diese Frage so lange nicht entschieden werden, bis wir mit dem Wesen der Leukämie nicht vertraut sind. Eines ist aber sicher, dass wir mit keinem Mittel so beliebig die Zahl der weissen Blutkörperchen vermindern können wie mit Thorium X.

Fall III. Herr P., Fabrikant aus Südafrika. Patient soll früher nie krank gewesen sein. Seit ungefähr $3^1/_2$ Jahren fühlt er, dass seine Milz allmählich grösser wird, er klagt über eine allgemeine Körperschwäche, über Athemnoth und Herzklopfen, über ein fast unerträgliches Druckgefühl im Bauch und Kreuzschmerzen. Wiederholte Behandlungen mit Arsen und Röntgenstrahlen waren nur vorübergehend von geringem Erfolg begleitet. Der blasse Patient zeigt eine starke Abmagerung, der Bauch ist stark vorgewölbt, Drüsen sind nicht zu tasten.

Das Zwerchfell steht hoch, der Herzschatten ist gross, an der Spitze systolisches Geräusch. Die Milz reicht bis zur Ileocoecalgegend hinüber und füllt den untersten Bauchraum aus. Die Leber ist auch stark ver-



grössert. Wir gaben diesem Patienten 5000 elektrostatische Einheiten. Bei diesem Kranken traten in den ersten Tagen starke Diarrhoen auf; sie dauerten aber nicht lange und der Patient konnte bereits am 8. Tage nach der Injection aufstehen.

Auch hier konnten wir, wie in der Tabelle 35 ersichtlich, einen Sturz der weissen Blutkörperchen durch das Thorium erzielen.

Tabelle 35.

Myeloische Leukämie (Fall III).

Nach Tagen	Weisse	Harnmenge	Harnsäure in Gramm	Purinbasen
—	200 800	—	—	—
2	164 000	1250	0,75	0,39
3	—	1360	1,11	0,43
4	—	1260	1,08	0,40
5	138 000	1400	1,11	0,40
6	—	1120	0,90	0,42
7	104 100	—	—	—
10	56 400	—	—	—
11	61 200	—	—	—
12	66 000	—	—	—

Wie wir bereits ad Tabelle 28 (S. 54) darauf hingewiesen haben, ist die erhöhte Harnsäureausscheidung bei Gicht nicht als unbedingtes Zeichen für die Ausschwemmung der im Körper abgelagerten Harnsäuredepots anzusehen. Wir haben diesen Fall, von der Ueberlegung ausgehend, dass es sich bei der Harnsäureausscheidung um die endogene Harnsäure handeln kann — wie sie durch den Zerfall der Zellen bei der Leukämie in ganz eminenter Weise erwartet werden kann — untersucht, und wir fanden in der That Zahlen, die diejenigen, die wir bei der Gicht gefunden hatten, sogar übertrafen. Bemerkenswerth ist, dass die Purinbasen bei der Gicht nicht parallel mit den Harnsäuremengen, hier aber in constanter Menge ausgeschieden wurden.

Fall IV. Herr H., 24 Jahre alt, Medicinalpraktikant. Patient hat seit seiner Kindheit viel an Erkältungskrankheiten gelitten. Er hat zweimal Lungenentzündung überstanden, bemerkte seit vier Jahren eine Schwellung der Milz, gleichzeitig trat subjectives Schwächegefühl auf, wurde sehr blass und hatte ständig an Bronchitiden zu leiden. — In der letzten Zeit konnte er wegen zunehmender Athemnoth, Herzklopfen und Schwächegefühl, grosser Schmerzen im Kreuz und im Leibe, keine körperliche Arbeit leisten. Aus dem Aufnahmebefund, 6. 9. 1912, wollen wir hervorheben: Der Mann ist sehr blass, stark abgemagert, über den Lungen bronchitische Geräusche, am Herzen systolisch-diastolisches Geräusch besonders an der Spitze, das Herz liegt quer und ist besonders im linken Abschnitt vergrössert. Die Milz füllt den grössten Theil des Bauches aus, und reicht nach unten bis zur Symphyse, hinüber bis zum rechten Hypochondrium; die Leber ist ebenfalls vergrössert und handtellerbreit unter dem Rippenbogen zu tasten.



10 Tage nach der Injection ist die Milz besonders im Tiefendurchmesser verkleinert, der Bauch ist nicht so stark hervorgewölbt, die Schmerzen haben nachgelassen, und der Appetit nahm in ungewohntem Maasse zu. Patient fühlte sich zu dieser Zeit wohl und war auch geringen Anstrengungen gewachsen. Der Leukocytensturz ist aus Tabelle 36 ersichtlich. — Am 3. 10. hat sich Patient wieder erkältet und bekam in Folge dessen eine rechtsseitige Pneumonie und verstarb am 16. 10.

Es sei hier im Anschluss an diesen Fall besonders betont, dass die Leukämischen im Allgemeinen zu Lungenentzündung neigen und die letzte Todesursache meistentheils die Pneumonie ist. Für das Auftreten der Pneumonie würden wir deshalb nicht das Thorium verantwortlich machen.

Tabelle 36.

Myeloische Leukämie (Fall IV).

Datum	Weisse Blutkörperchen	Myelocyten	Mastzellen	Lymphocyten in Proc.	Neutrophile Polynucleäre	Einverleibte Activität in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen
6. 9. 1912	340 000	34	—	34	32	875	Getrunken. Rothe Blutkörperchen 5 040 000.
7. 9.	272 000	—	—	—	—	—	—
11. 9.	101 200	—	—	—	—	—	—
17. 9.	24 320	36	—	39	28	—	—
21. 9.	95 000	—	—	—	—	—	—
23. 9.	106 250	—	—	—	—	250	Getrunken.
27. 9.	175 000	—	—	—	—	—	—
3. 10.	60 000	—	—	—	—	—	O_2-Capacität = 7,4 Vol.-Procent. Milz wieder stark vergrössert.

Fall V. Tabelle 37. — 3½jähriger Junge. Seit dem Jahre 1910 zeigten sich bei dem Kinde Schwächezustände, es war blass und hatte stets mit Verdauungsstörungen zu kämpfen. Seit seinem 17. Monat bemerkte die Mutter ein allmähliches Anwachsen des Abdomens und eine starke Anschwellung der Milz. Die Leukämie wurde vor einem Jahre diagnosticirt. Das Kind ist matt, geht wenig und ist sehr überdrüssig.

Status praesens. Schwaches, sehr blasses Kind, in hohem Grade unterernährt, keine Drüsenschwellung, Bauch stark hervorgewölbt; das Herz zeigt eine Vergrösserung mässigen Grades; die Milz stark vergrössert, reicht bis ins Becken herunter, überragt 5 cm den Nabel nach rechts und fühlt sich hart an. Die Leber ebenfalls vergrössert, ist zwei Querfinger unter dem Rippenbogen zu palpiren. Die Myeloleukämie der Kinder scheint nach diesem Fall sich anders, wie die myeloische Leukämie der Erwachsenen zu verhalten, denn wir konnten eigentlich weder im Blutbild noch klinisch eine Besserung verzeichnen. Auch die Milz wurde nicht verkleinert und der elende Zustand des Kindes besteht noch immer.



Tabelle 37.

Myeloische Leukämie (Fall V).

Datum	Zahl der weissen Blutkörperchen	O_2-Capacität	Verabfolgte Activität in elektrostat. Einheiten	Rothe Blutkörperchen	Bemerkungen
7. 5. 1912	544 000	—	600	—	Intravenös. Myeloische Leukämie in typisch ausgebildetem Zustande.
9. 5.	593 000	—	—	—	—
13. 5.	400 000	—	—	—	—
15. 5.	328 000	—	—	—	—
17. 5.	328 000	—	—	—	Zahl der Zellen wesentlich abgenommen, die myeloleuk. Qualität dieselbe geblieben.
29. 5.	464 000	—	300	—	Intravenös. — Ausgesprochen myeloleukämischer Zustand.
4. 6.	336 800	—	—	—	Ausgesprochene Leukopenie; es finden sich indes hierbei noch pathol. myeloleukäm. Zellformen (Myelocyten, Mastzellen).
20. 6.	328 000	—	—	—	—
27. 6.	681 000	—	—	—	—
29. 6.	447 500	—	—	—	Intravenös. Myeloleukämischer Zustand ausgesprochen.
18. 9.	790 000	5,4	—	—	Typische Myeloleukämie.
1. 10.	800 000	5,0	50	1 500 000	Trinkt.
10. 10.	500 000	—	—	1 000 000	Colossale übermässige Vermehrung, anscheinend mehr als am 18. 9.

e) Lymphatische Leukämie.

Es ist seit den Untersuchungen Heineke's, Pusey's und Senn's u. a. m. bekannt, dass sich das myeloische Gewebe im Gegensatz zum lymphatischen Gewebe gegenüber den Röntgenstrahlen verschieden verhält. Bei lang andauernder Röntgenbestrahlung wird das Knochenmark, die Lymphdrüsen und Milz zellarm und es verschwinden aus dem Blutbilde zunächst die Lymphocyten. Die polynucleären Zellen zeigen eine Vermehrung. Dem gegenüber verschwinden bei der lymphatischen Leukämie die Lymphocyten niemals ganz aus dem Blute. — Dasselbe scheint auch bei der Thorium X-Therapie zu bestehen. Wir konnten eigentlich in keinem unserer Fälle von lymphatischer Leukämie ein normales Blutbild erzielen, ja wir fanden gegenüber der myeloischen Leukämie auch Fälle, die nur sehr wenig durch das Thorium X sich beeinflussen liessen. Wir lassen hier einige Krankengeschichten aus unserem umfangreichen Beobachtungsmaterial folgen. Die Tabelle 38 enthält den Blutbefund bei den verschiedenen Fällen während der Beobachtungszeit.

Fall I. Herr G., Lehrer, 38 Jahre alt. Aufnahme am 29. 4. Hat zwei gesunde Kinder, soll nie krank gewesen sein. Wegen Bronchialkatarrh war er während seiner Militärdienstzeit wiederholt in



Tabelle 38.

Lymphatische Leukämie (Fall 1).

Datum	Zahl der weissen Blutkörperchen	Lymphocyten in Procenten	Rothe Blutkörperchen	O_2-Capacität	Verabfolgte Activität in elektrostat. Einheiten	Bemerkungen
1912						
I. 3. 5.	944 000	99	2 400 000	8,4	—	1 pCt. neutrophile Leukocyten.
4. 5.	—	—	—	—	500	Intravenös.
6. 5.	688 000	—	2 200 000	—	500	„
7. 5.	—	—	—	—	—	—
8. 5.	—	—	—	—	800	Intravenös.
9. 5.	473 000	—	—	—	1800	„
14. 5.	376 000	—	—	—	—	—
20. 5.	382 000	—	—	—	—	—
II. 7. 6.	56 000	—	4 325 000	—	3000	Intravenös. Neutrophile 13 pCt, eosinophile 0,4 pCt., basophile Lymphocyten 76 pCt., Uebergangsformen 0,6 pCt.
10. 6.	70 000	—	—	—	—	—
12. 6.	42 400	—	—	—	—	—
14. 6.	11 200	—	—	—	—	—
28. 6.	14 600	—	—	—	—	Zahl der Zellen relativ spärlich, besteht aber aus normalen und pathologischen Lymphocyten in jeder Entwickelung.
1. 7.	14 560	—	—	—	—	—
7. 10.	11 250	—	6 800 000	—	—	Neutrophile 30 pCt., Lymphocyten 64 pCt., Eosinophile 1 pCt., Uebergangsformen 5 pCt.
III. 3. 5.	1 168 000	—	3 520 000	4,8	2470	Intravenös.
5. 5.	730 000	—	—	—	—	—
7. 5.	696 000	—	—	—	—	—
8. 5.	608 000	—	—	—	—	—
11. 5.	440 000	—	—	—	—	—
13. 5.	416 000	—	—	—	—	—
17. 5.	498 000	—	—	—	—	—
21. 5.	416 000	—	—	—	—	—
IV. 10. 9.	52 000	97	—	4,4	400	Intravenös. Leukocyten 3 pCt. Lymphatische Leukämie, daneben finden sich Myelocyten und Mastzellen.
14. 9.	36 500	88	2 410 000	4,0	—	Leukocyten 11 pCt. Zahl d. Zellen ist verringert. Qualität: deutlich lymphatisch-leukämisch, keine Myelocyten, keine Mastzellen.
16. 9.	32 800	—	2 725 000	5,0	—	—
21. 9.	6 875	—	1 725 000	5,0	20 4 Tage tägl.	Trinkt.
25. 9.	9 500	—	2 467 000	5,0	—	Leukocyten 12 pCt. Deutliche Lympholeukämie.
1. 10.	8 500	88	3 775 000	7,6	—	—
5. 10.	6 000	—	3 990 000	6,4	—	—
15. 10.	7 500	—	2 000 000	3,4	—	—
V. 2. 7.	188 875	95	—	—	500	Intravenös. Lympholeukämisches Blut.
27. 8.	167 200	—	—	—	—	Lympholeukämisches Blut.
26. 9.	100 000	—	—	10,0	30	Trinkt.

Behandlung. 1906 schwollen ihm die Drüsen am Halse, diese Schwellung ging zeitweise zurück und wurde wieder stärker. Im Jahre 1907 wurde auf Grund der Blutuntersuchung die Leukämie festgestellt. Im Jahre 1910 zog sich Patient eine starke Erkältung zu, seit dieser Zeit leidet er an Schlaflosigkeit, Stechen in der Brust, Durchfällen. Patient fühlte

sich dauernd matt, hatte ein Gefühl des Vollseins im Leib, nach verschiedenen Mitteln, besonders nach Röntgenbestrahlung wurde die Milz kleiner. Im Januar 1911 war die Zahl der Weissen 552000 und im Januar 1912 212000. — Im Januar 1912 zog sich Patient wieder eine starke Erkältung zu mit Husten, reichlichem Auswurf, Mattigkeit, Appetitlosigkeit. Im Februar bekam Patient eine Lungenentzündung, im Laufe dieser Erkrankung stellte sich Herzschwäche ein, wobei die Füsse anschwollen.

Status praesens. Ueber den Spitzen leichte Dämpfung, auscultatorisch bronchitische Geräusche. Milz stark vergrössert, reicht handbreit über den Nabel herüber. Die Beeinflussung des Blutbildes sowie die Zeit und Dosis der Thorium X-Medication ist aus der Tabelle 38 ersichtlich. Am 12. 5. bekommt Patient eine Pneumonie und unter den Erscheinungen der zunehmenden Herzschwäche trat der Exitus letalis am 11. 6. ein.

Fall II. (Tabelle 38.) — Frau R. aus Russland, 36 Jahre alt, Zahnärztin. Bemerkte vor 4 Jahren eine Schwellung besonders der Drüsen in der linken Achselhöhle. In der Folge schwollen auch die Hals- und Leistendrüsen an, zeitweise nahm die Schwellung wieder ab. In der Zeit, wo die Drüsen grösser wurden, fühlte sich Patientin immer matt. Vor $1^1/_2$ Jahren wurde auf Grund des Blutbefundes die Diagnose der lymphatischen Leukämie gestellt. Die Patientin vertrug die Thorium X-Injection ziemlich schlecht, sie bekam am 2. Tage nach der Injection Leibschmerzen, aber keine Diarrhoe. Sie wurde sehr matt und appetitlos. In dieser Zeit sind die Drüsenschwellungen fast völlig verschwunden, im Laufe von 8 Tagen hat die Patientin an Kräften zugenommen und es waren keine Drüsen mehr zu tasten. Sie fuhr am 7. 6. nach ihrer Heimath zurück. — Der letzte in der Tabelle befindliche Befund ist auf Grund der Zählungen der Aerzte in ihrem Heimatsorte beschrieben. In ihrem letzten Berichte vom 7. 10. 1912 schreibt uns Patientin, dass sie sich nach ihrer Abreise von Berlin aufs Land begeben hat, wo sie sich gut erholt haben soll. Sie hat 4 Pfund im Gewicht zugenommen. Die Sonnenbäder sollen sie stark gebräunt haben, die Drüsen sind nicht gewachsen; sie soll sich momentan „wohl fühlen". — Trotz dieses günstigen Berichts fanden wir in dem uns zugesandten Präparat das typische Bild einer bestehenden lymphatischen Leukämie.

Fall III. (Tabelle 38.) — 62 Jahre alt, Directrice. Aufgenommen am 3. 5. 1912. Patientin ist angeblich stets gesund gewesen. Ueber ihre jetzige Krankheit giebt Patientin an: im April 1911 bemerkte sie eine langsam beginnende gelbe Verfärbung der Haut, ferner eine stete Abnahme des Körpergewichts, auch fühlte sich Patientin seit dieser Zeit sehr schwach und matt. Gleichzeitig traten Schwellungen der Drüsen auf beiden Halsseiten und Achselhöhlen auf. Im Mai 1911 schwollen der Patientin die Füsse. Sie wurde mit Arsen und mit Röntgenbestrahlung der Milz (26 Sitzungen) von 10—15 Min. Dauer behandelt. In Folge dieser Therapie sollen die Drüsen kleiner geworden sein und sich auch das Blutbild gebessert haben. — Im März und April dieses Jahres (1912) wurde sie wiederholt mit Arsen und Röntgen behandelt, ohne jedoch gebessert worden zu sein.



Status praesens. Wachsgelbe Hautfarbe, sehr blasse Schleimhäute, bis pflaumengrosse Drüsen am Halse und Achselhöhle, Vergrösserung des Herzens, systolische Geräusche, Milz reicht bis zum Nabel herunter und bis zur Mittellinie nach rechts. Patientin verträgt das Thorium verhältnissmässig gut, die Drüsenschwellungen sind wesentlich zurückgegangen, wenn auch nicht verschwunden, der Milztumor ist um vieles kleiner geworden. Patientin verlässt die Charité um in ein Sanatorium zu gehen. Nach dem letzten Bericht soll sich Patientin wieder kräftiger fühlen.

Fall IV. Herr I., 51jähriger Kaufmann, wurde am 9. 9. 1912 in die Charité aufgenommen. Mit 20 Jahren Ulcus am Penis. Die jetzige Krankheit begann ohne bekannte Ursache mit schlechtem fahlen Aussehen, Drüsenschwellungen über den Clavikeln, am Hals, in den Achselhöhlen und Milzschwellung. Die Milz wurde wiederholt mit Röntgenstrahlen behandelt, auch machte der Patient 3 Mal Arsenkuren durch. Nach dieser Behandlung verschlimmerte sich der Zustand, es trat Herzklopfen und Mattigkeit auf und er konnte seinem Beruf nicht mehr nachgehen. In der Folge traten kolikartige Schmerzanfälle in der Lebergegend periodisch auf. In Karlsbad hatte dann Patient Besserung gefunden.

Status praesens. Kräftig gebauter Mann. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr blass. Herz gross; Töne rein. Ueber den Lungen sind bronchitische Geräusche zu hören. Die Milz ragt bis ins Becken herunter und handbreit nach rechts. In den Achselhöhlen, über beiden Clavikeln, am Hals weiche bis kindsfaustgrosse Drüsenpackete. Wassermannprobe negativ. Der Patient hat das Thorium X recht gut vertragen. Es bestand 2 Tage lang Diarrhoe, die dann von selbst zum Stillstand kam. Gleich nach der Injection wurden sowohl die Milz wie die Drüsen merklich kleiner und am 5. 10. ragte die Milz nur eine Hand breit über den linken Rippenbogen. Die Drüsen am Hals und in der Achselhöhle waren theilweise verschwunden. Der Leukanämie und der Herzschwäche zu Folge ist die Leistungsfähigkeit nicht besser geworden. Die Besserung des Blutbefundes sowohl bez. der Zahl der weissen und rothen, wie der Zusammensetzung ergiebt sich aus der Tabelle.

Fall V. Herr Cl., Inspector, 48 Jahre. Seit $2^1/_2$ Jahren fühlt der Patient eine stete Wachsthumszunahme der Milz. Er wurde auch während dieser Zeit sehr mager; der Appetit, Schlaf wurde schlecht. Es bestand eine starke Mattigkeit, so dass er seinem Beruf nur schwer nachkommen konnte.

Status praesens: Kräftig gebauter abgemagerter Mann, sehr blass, Bauch aufgetrieben. Keine Drüsenschwellung. Lungen, Herz ohne Besonderheiten. Milz reicht handbreit unter den Nabel und überragt die Mittellinie. Der Pat. verträgt die Thorium X-Dosis sehr gut. Ausser einer 2 Tage langen Diarrhoe, kann er über keine Belästigung klagen. Die Milz wurde in der Folge wesentlich kleiner und der Appetit ist besser denn je. Der Kräftezustand hat sich so weit gebessert, dass er ohne besondere Anstrengung seinem Beruf nachkommen kann.



f) Nicht leukämische Lymphdrüsengeschwülste.

Wir haben unser Augenmerk auf die Lymphdrüsentumoren von Anfang an gerichtet, weil durch die Erfahrungen von Kraus (1907) bereits festgelegt war, dass das lymphatische Gewebe sich gegen radioactive Substanzen als sehr empfindlich erwiesen hat.

Im Allgemeinen konnten wir bei den meisten Lymphdrüsengeschwülsten, ob diese tuberculöser oder anderer Natur waren, eine Verkleinerung erzielen. Unverkennbar sind die günstigen Erfolge bei dem malignen Lymphom. Einen derartigen Fall wollen wir ausführlich schildern:

B. V., 20jähriges Dienstmädchen, Aufnahme am 29. 3. 1912. Pat. ist angeblich nie krank gewesen. Anfang December 1911 schwollen Pat. die Halsdrüsen beiderseits an. Die Schwellung nahm in den nächsten Wochen sehr schnell zu. Ende December wurde Patientin im Potsdamer städtischen Krankenhause operirt und die Drüsen entfernt. Der uns gütigst von Herrn Dr. M. Schmid zur Verfügung gestellte mikroskopische Befund der Drüsen lautet: Es fand sich deutliche Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes mit Neigung zu indurativen Umwandlungen an mehreren Stellen. An der einen Seite des Präparates erschien die Drüsenkapsel zerstört. Im Bereich dieser Stelle fand sich eine auffallende Häufung von unregelmässigen Rundzellen, eingebettet in feines Faserwerk, welche den entschiedenen Verdacht auf sarkomatöse Entartung erweckte. Anfang Februar 1912 trat die Schwellung am Halse und in der Achselhöhle wieder auf. Mitte Februar traten ferner öfters Anfälle von Athemnoth auf und seit dieser Zeit ist die Patientin blau im Gesicht und leidet an Heiserkeit und hat Schmerzen in der Brust.

Status praesens: Mittelgrosse, mittelmässig genährte Patientin, von rhachitischem Knochenbau. Sie sitzt im Bett und man kann die energische Thätigkeit der Hülfsmusculatur der Athmung beobachten. Es besteht ein typischer Stokes'scher Kragen: starke Cyanose des Gesichts, ausgebreitete Venen am Oberkörper, Cyanose der oberen Extremität, scharf abschneidendes Oedem des Oberkörpers. Sichtbare Schleimhäute cyanotisch. Am Halse beiderseits Operationsnarben. Unter den Narben viele bis birnengrosse Drüsen, desgleichen in der linken Achselhöhle. Beim Percutiren brettharte Resistenz über der ganzen linken Brusthälfte, nach rechts bis zur Mammillarlinie und rechts hinten unten. Ueber der rechten Spitze und links hinten unten Lungenschall. Ueber den Lungen im Bereiche des Lungenschalls verschärftes vesiculäres Athmen. Herz ist nicht percutorisch zu umgrenzen, Töne rein. Abdominalorgane ohne Besonderheiten. Das laryngoskopische Bild zeigt ein Zurückbleiben der linken Stimmlippe bei der Phonation, die vordere Trachealwand ist vorgewölbt. Aus der rechten Thoraxhälfte konnten wir 900 ccm Flüssigkeit entnehmen. Die Flüssigkeit ist trübe milchig, mit einem grünlichen Stich, enthält keine Fetttröpfchen. Das mässig reichliche Sediment enthält fast ausschliesslich kleine Lymphocyten und vereinzelte Endothelien.

Wir gaben der Patientin am 9. 4. 1912 1000 elektrostatische Einheiten Thorium X intravenös und fast momentan nach der Injection ver-

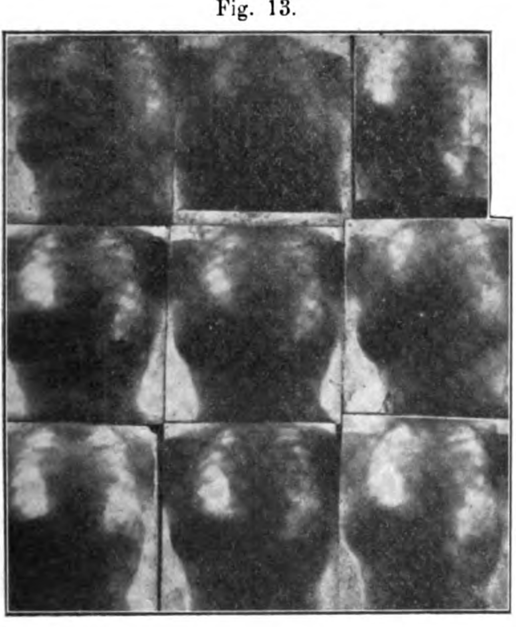


spürte die Patientin eine wesentliche Erleichterung. Dies ist selbstverständlich nur mit der von uns bei Dyspnoen im Allgemeinen gemachten Erfahrung in Einklang zu bringen.

Am 10. und 11. 4. erhält Pat. wieder je 1000 elektrostatische Einheiten intravenös, wonach die Athmung noch besser wird.

Am 14. 4. ist die Cyanose fast völlig geschwunden, die Athmung ist nicht mehr dyspnoisch. Die Röntgenphotographien sind in der Fig. 13 wiedergegeben. Die Figur enthält 9 Bilder, die in ca. wöchentlichem Abstand aufgenommen wurden und wir können daran das Kleinerwerden des Tumors direct verfolgen. Der Tumor ist nicht ganz verschwunden und wir glauben auch nicht, dass wir den Fall ganz geheilt haben, doch ist es ohne Zweifel ein therapeutischer Erfolg, wenn wir die Patientin erstens von den quälenden Symptomen befreit haben, zweitens ihr doch

Fig. 13.



eine Gesundheit gegeben haben, mit welcher sie ohne Beschwerden ihrem Beruf nachkommen konnte. Wie lange dieser Erfolg anhalten wird, ist natürlich nicht vorauszusehen. Vor der Hand befindet sich die Patientin ca. 6 Monate wohl. Das Röntgenbild kann kein wahres Bild der Besserung geben, denn wir haben bei der Percussion den Eindruck gewonnen, dass die Geschwulst dünner geworden ist. Der Erguss in der rechten Thoraxhälfte hat sich auch nicht erneuert und die Drüsen am Halse und in der Achselhöhle sind auch nicht wiedergekommen. Die Patientin hat das Thorium ohne Beschwerden ertragen.

Wir haben eine sehr grosse Zahl von tuberculöser Lymphdrüsenschwellung mit der intravenösen Injection von Thorium X behandelt und fast ausnahmslos die Rückentwickelung der Drüsenschwellung beobachten können. In einem Falle, wo seit Monaten Fieber vorhanden war, schwand n unmittelbarer Folge nach der Injection das Fieber und die den Röntgen-



strahlen und dem Arsen trotzenden Geschwülste am Halse verschwanden bis auf einen geringen Rest. Ist auch binnen 5 Monaten in diesem Falle kein Recidiv aufgetreten, so sahen wir bei einem Falle von einer Lymphogranulomatose am Halse und in den Achselhöhlen schon einige Wochen nach der anfänglichen Verkleinerung die Recidive eintreten und die Drüsen erlangten eine Grösse, wie sie sie nicht vor der Behandlung hatten, und wir hatten auch den Eindruck, dass das Wachsthum ein viel schnelleres war als vor der Behandlung. Eine wiederholte Thorium X-Behandlung hatte keinen Erfolg. Die Natur dieser Lymphdrüsengeschwulst war bisher nicht sicher zu diagnosticiren, doch scheint es sich klinisch um ein malignes Lymphom zu handeln.

Die pseudoleukämischen Drüsenschwellungen scheinen am empfindlichsten gegen das Thorium X zu sein. Schon nach wenigen Tagen haben wir bei einer Dosis von 1000 elektrostatischen Einheiten die Tumoren verschwinden sehen und auch die Zahl der weissen Blutkörperchen ist durch die einmalige Injection bis zu einer Leukopenie erheblichen Grades herabgesetzt worden, wie wir dies aus der Tabelle 39 entnehmen können.

Tabelle 39.

Pseudoleukämie.

	Zahl der weissen Blutkörperchen	Einverleibte Activität in elektrostatischen Einheiten	Bemerkung	O_2-Capacität
30. V. 1912	19 200	1000	Intravenös	10,8
14. VI.	6 000	—	—	—
24. VI.	1 700	—	—	13,6

Bemerkenswerth ist in diesem Falle, dass die Patientin sich bei der geringen Zahl der weissen Blutkörperchen sehr wohl gefühlt hat und auch ihr Hautausschlag (pseudoleukämisch?) sich gebessert hat.

Zum Schluss sei hier noch ein Fall von Rundzellensarkom kurz erwähnt.

Ein 17jähriges Mädchen litt seit einem Jahre an ischiadischen Schmerzen. Es wurde als die Ursache dieser Schmerzen ein Beckensarkom diagnosticirt. In der Folge traten Blasen- und Mastdarmlähmungen ein. Der Tumor wuchs aus der rechten Beckenhälfte heraus. Durch Probeexcision konnte ein Rundzellensarkom diagnosticirt werden. Als die Chirurgen bereits den Fall als inoperabel zurückgewiesen hatten, haben wir mit der Thorium X-Behandlung begonnen. Wir konnten fünf Monate lang nicht nur einen Stillstand im Wachsthum des Tumors beobachten, sondern auch ein Kleinerwerden, was sich ausser dem objectiven Befund auch in dem subjectiven Gefühl äusserte, indem die Schmerzen nachliessen und auch die Lähmungen nicht so vollkommen waren, wie vor der Behandlung. 9 Monate nach der ersten Thoriumspritze starb die Patientin, da in den letzten Wochen der Tumor rapid zu wachsen begann und das Thorium keine Wirkung entfalten konnte.



II.

Aus der II. med. Univ.-Klinik (Director: Geh.-Rath F. Kraus) und dem Thierphysiologischen Institut der Landwirthschaftlichen Hochschule (Geh.-Rath N. Zuntz).

Wirkung des Thorium X auf die Circulation.

Von

Th. A. Maass und **J. Plesch.**

(Mit 10 Curven im Text.)

Die Thatsache, dass radioactive Substanzen eine deutliche Einwirkung auf das Circulationssystem hervorrufen können, wurde beim Radium und dessen Zerfallsproducten durch eine Reihe von Untersuchungen nachgewiesen. Neben klinischen Beobachtungen war es dem einen von uns[1]) gelungen, durch Experimente an dem für derartige Untersuchungen besonders geeigneten Froschherzen ein Schema der Wirkungsweise der Radiumemanation auf das Herz aufzustellen. Wir haben es daher unternommen, das Thorium X in der gleichen Weise zu prüfen — eine Untersuchung, die noch dadurch ganz besonderes Interesse bot, dass man ja mit dieser Substanz unvergleichlich grössere Energiemengen zur Anwendung bringen kann.

Als Versuchsobject diente zunächst das isolirte Froschherz.

Die Versuchsanordnung hierbei war die modificirte Jakobj'sche Durchströmung. Das Princip dieser Arbeitsweise besteht darin, dass das Herz unter einem sehr geringen Ueberdruck (etwa 30 mm Wasser) mit Ringerlösung gefüllt wird. Die durch die obere linke Hohlvene eintretende Flüssigkeit passirt das Herz und tritt durch eine durch die linke Aorta eingeführte Canüle aus. Als beliebig variirbarer, das Gefässsystem ersetzender Widerstand wurde ein an einem Zahntrieb befestigtes Capillarrohr verwendet, das beliebig tief in ein mit seitlichem Ueberlauf versehenes, mit Quecksilber bis einige Millimeter unter den Ueberlauf gefülltes Reagensglas eingetaucht werden konnte. Die aus dem Ueberlauf abtropfende Flüssigkeit, d. i. die vom Herzen geförderte Blutmenge, passirte einen Jakobj'schen Strommesser, dessen jedesmalige Füllung und Entleerung durch ein elektromagnetisches Signal auf der Kymographionschleife verzeichnet wurde. Ausserdem befindet sich in der Abflussleitung ein registrirendes Hg-Manometer und ein Wassersteigrohr, das eine directe Ablesung der Höhe der vom Herzen geförderten Wassersäule gestattet. Neben dem Blutdruck und dem Auswurfsvolumen wurde noch die plethysmographische Curve des Herzens

---

1) Th. A. Maass, Ueber die Herzwirkung der Radiumemanation. 1911. Med. Klinik. No. 29, und Verhandl. der Berl. Phys. Ges. 1911.



verzeichnet, indem dieses seine Arbeit in einem kleinen, geschlossenen Glasgefäss vollführte, durch dessen Stöpsel die Zu- und Ableitungscanüle und ein frei endendes Glasrohr führte, das durch einen Schlauch mit einem Maass'schen Volumschreiber in Verbindung stand. Der Widerstand wurde so gewählt, dass das Herz gleichmässige, gute Contractionen ausführte und ausreichende Mengen Flüssigkeit auswarf.

Als Ernährungsflüssigkeit benutzten wir nach dem Vorgange von Jakobj eine in ihrer Viscosität dem Froschserum näher gebrachte Ringerlösung, nur verwendeten wir an Stelle des sehr theuren Arabins gewöhnliches Gummi arabicum, dem durch mehrtägiges Quellen in wiederholt gewechseltem, frischem kaltem Wasser ein Theil seines Salzgehaltes entzogen wurde.

Die Menge des Gummizusatzes betrug pro Liter 35 g.

Nach den hier mitzutheilenden Versuchen, sowie einer grossen Reihe anderer Versuche ist eine so hergestellte Lösung der gewöhnlichen Ringerlösung wesentlich vorzuziehen, da sie nicht nur eine längere und gleichmässigere Leistungsfähigkeit des Herzens gewährleistet, sondern auch einen Schutz gegen das sonst ziemlich häufig eintretende Leckwerden des Herzens zu bieten scheint.

Der Verlauf einiger Versuche ist in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

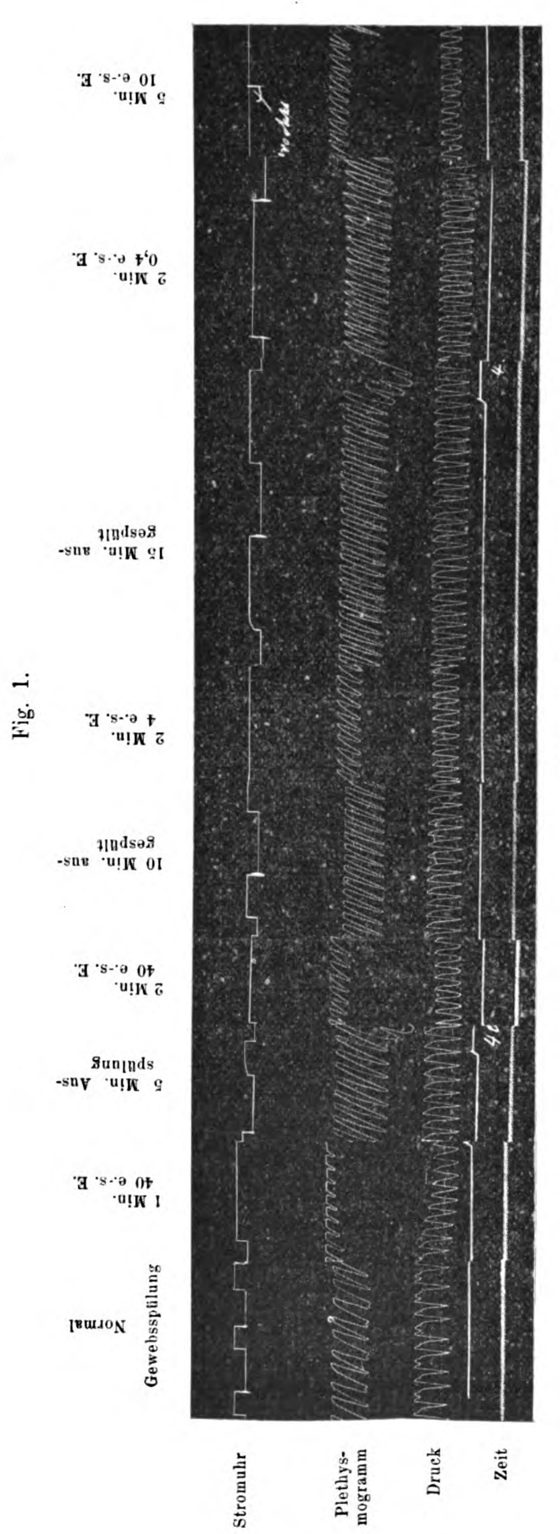
Versuchs-No.	Nährlösung	Dauer der Einwirkung	N. mm	P. mm	F.	Mv. ccm	Pv.	A. g/cm
1.	Ringerlösung	Normal	40	350	11	4,6	0,42	161,0
	40 e.-s. E.	1 Min.	40	170	13	0,5	0,04	8,5
	Ausspülung mit Ringer	5 Min.	40	350	13	2,4	0,18	84,0
	40 e.-s. E.	2 Min.	40	250	13	—	—	—
	Ausspülung mit Ringer	10 Min.	40	350	15	2,6	0,17	91,0
	4 e.-s. E.	2 Min.	40	290	15	0,5	0,03	14,5
	Ausspülung Ringer normal	15 Min.	40	350	15	1,2	0.08	42,0
	4 e.-s. E.	2 Min.	40	350	15	0,8	0,05	28,0
	10 e.-s. E.	5 Min.	40	230	16	0,0	0,00	0,0
2.	Ringerlösung	Normal	30	0	50	4,8	0,09	—
	0,218 e.-s. E.	3 Min.	30	0	48	6,5	0,14	—
	2,18 e.-s. E.	2 Min.	30	0	44	6,0	0,14	—
	21,8 e.-s. E.	2 Min.	30	0	26	3,0	0,12	—
	121,8 e.-s. E.	2 Min.	30	0	26	3,0	0,12	—
3.	Ringerlösung	Normal	30	230	48	4,8	0,10	110,4
	8,3 e.-s. E.	5 Min.	30	210	52	2,4	0,04	50,4
	Ausspülung	2 Min.	30	230	52	4,8	0,08	110,4
	110 e.-s. E.	3 Min.	30	210	54	3,0	0,05	63,0

Zeichenerklärung: N. = Niveaudifferenz zwischen Atrioventriculargrenze und Nährlösung = venöser Zuflussdruck in Millimeter H_2O; P. = Arterieller Druck = Höhe der vom Herzen geförderten Flüssigkeitssäule in Millimeter H_2O; F. = Pulsfrequenz pro Minute; Mv. = Minutenvolumen in Cubikcentimetern; Pv. = Pulsvolumen in Cubikcentimetern; A. = Arbeitsleistung in Grammcentimetern; pro Minute = Mv. × P.

Aus der Tabelle ist Folgendes zu entnehmen: Die recht grosse Dosis von 40 elektrostatische Einheiten pro Cubikcentimeter zeigt im Versuch 1 einen deutlich schädigenden Einfluss auf das Herz und zwar in der Art, dass der arterielle Druck auf die Hälfte, und das Minutenvolumen auf ein



Fig. 1.

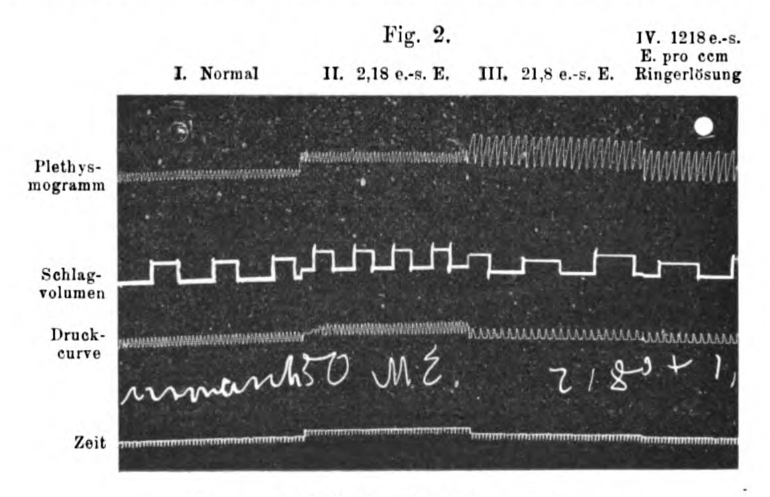


Froschherz (14. 3. 12).

Neuntel des ursprünglichen Werthes herabsinkt, so dass auch die Herzleistung ganz ausserordentlich vermindert wird. Die geringe Frequenzzunahme des Herzens von 11 auf 13 ist bei der abnorm langsamen Thätigkeit dieses Herzens belanglos. Des weiteren zeigt es sich, dass diese Schädigungen des Herzens vorübergehende sind, also kaum eine morphologische Veränderung dieser functionellen Verschiebung zu Grunde liegen kann, da die Ausspülung mit Ringerlösung eine sehr wesentliche Besserung, wenn auch keine vollkommene Wiederherstellung der normalen Herzthätigkeit hervorbringt.

Wiederholte Vergiftung mit derselben Activität ruft wieder die gleichen Erscheinungen hervor (Fig. 1), die Intensität ist nicht mehr ganz so gross wie bei der ersten Vergiftung, was im Wesentlichen darauf zurückzuführen ist, dass das ausgewaschene Herz an sich, wie oben gesagt wurde, nicht mehr die volle Arbeit des unbehandelten leistete. Dosen von 10 und 4 elektrostatischen Einheiten ergaben, wenn auch quantitativ geringer,

Fig. 2.



Curve am isolirten Froschherzen gewonnen.

qualitativ dasselbe Resultat wie die 40 elektrostatischen Einheiten. Dosis von 0,4 elektrostatische Einheiten ergab nur eine sehr geringe Abnahme des Minutenvolumens und der Arbeitsleistung.

Ein ganz anderes Resultat ergab ein Versuch (Fig. 2), bei dem der Druck gegen den das Herz zu arbeiten hatte, auf das Minimum, wie es die Rohrleitungen des Apparates an sich bieten, reducirt worden war. Der Zuflussdruck betrug hier bloss 30 mm H_2O. Dieses Herz zeigte auf Zufuhr von 0,218 elektrostatischen Einheiten eine deutliche Erhöhung seiner Thätigkeit, die in einer starken Zunahme des Minuten- und Pulsvolumens zur Geltung kam. Auch 2,18 elektrostatische Einheiten zeitigen noch erhöhtes Minuten- und Pulsvolumen, begleitet von einer geringen Abnahme der Frequenz. Bei 21,8 elektrostatische Einheiten waren Minutenvolumen und Frequenz erniedrigt, das Pulsvolumen aber noch immer höher als das in der Norm. 1,280 elektrostatische Einheiten zeigten bemerkenswerther Weise nur dieselbe Wirkung wie die vorher gegebene Dosis.



Im gleichen Sinne wie Versuch 1 verlief der Versuch 3 (Fig. 3), bei dem nach einander die Dosen von 8,3 und 110 elektrostatische Einheiten gegeben wurden. Verbunden mit einer geringen Frequenzzunahme sehen wir eine Abnahme des Minutenvolumens und der Arbeitsleistung. Auch hier ist das auffallende Factum zu vermerken, dass die grössere Dosis etwas weniger intensiv wirkte als die vorher gegebene kleinere.

In der Tabelle haben wir nur die typischen Veränderungen zahlenmässig wiedergegeben. Die Figur 4 ergiebt nun ein Resultat, wie es auch namentlich nach der Analogie der mit Radium erhaltenen Resultate zu erwarten war, nämlich das diastolische Absterben eines Herzens. Dieses Herz konnte nur zwei Mal mit der Dosis von 80 elektrostatische Einheiten behandelt werden. Auf die erste Darreichung erfolgte eine ganz enorme und plötzliche Zunahme der Dehnung unter starker Abnahme der Frequenz und der Pulsgrösse. Eine Auswaschung war von Erfolg begleitet. Als das wieder ziemlich normal arbeitende Herz ein zweites Mal der Einwirkung der gleichen Dosis unterworfen wurde, trat eine viel langsamer verlaufende aber nicht geringere Dehnung ein, auf deren Höhepunkt das Herz zum Stillstand kam, der auch durch lange währendes Auswaschen nicht behoben werden konnte.

Fassen wir die Resultate dieser und aller weiteren mit der gleichen Versuchsanordnung angestellten Versuche zusammen, so war das Resultat im Wesentlichen stets das gleiche, wie es im Versuch 1 und 3 beschrieben wurde, nur dass wir bei grossen Dosen fast stets neben den übrigen Erscheinungen auch eine deutliche Abnahme der Frequenz zu constatiren konnten.

Versuche, die mit der Engelmann'schen Suspensionsmethode angestellt wurden, zeigten, dass auf grosse Dosen eine Abnahme der Excursionen des Atriums eintraten, während die Ventrikelexcursionen zunahme. Die Darreichung des Mittels geschah bei diesen Versuchen durch intravenöse Injection in die Bauchdeckenvene (Fig. 5).

Schliesslich wendeten wir auch die directe Herzplethysmographie, die am Warmblüterherzen schon so viel wichtige Aufschlüsse gegeben hat, auf das Kaltblüterherz nach der hier folgenden Methode des einen von uns (M.) an: Nach Anlegung des üblichen Herzfensters wird das Pericard vorgezogen, ein kleines Loch hineingeschnitten und ein zu diesem Zwecke eigens gefertigter kleiner Glockentrichter, der vorher gründlich mit Vaseline eingefettet wird, zwischen Herz und Pericard eingeschoben. Ein Festbinden des Herzbeutels über den Trichter ist überflüssig, da das Gewebe durch seine Elasticität eine vollkommene Dichtung gewährleistet. Der kleine Froschherzplethysmograph stand durch einen dickwandigen Gummischlauch mit einem Maass'schen Volumschreiber in Verbindung. Die mit dieser Einrichtung gewonnenen Curven ergaben bei intravenöser Injection grösserer Activitäten (100—1000 elektrostatische Einheiten) folgendes Resultat: Die Mittellage des Herzens wird in ganz eclatanter Weise nach der Seite der Diastole verschoben, so dass in einer Reihe von Versuchen das Herz, das am Anfang völlig freien Spielraum in dem kleinen Trichter hatte, diesen nach Thoriumdarreichung

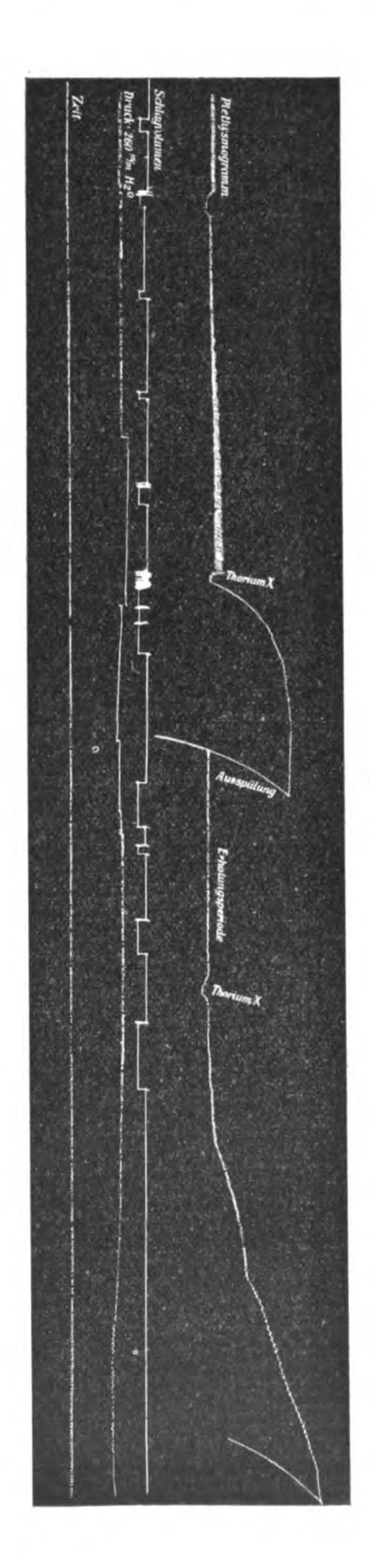

Plethysmogramm
Schlagvolumen
Druck 260 mm H_2O
Zeit
Thorium X
Ausspülung
Erholungsperiode
Thorium X

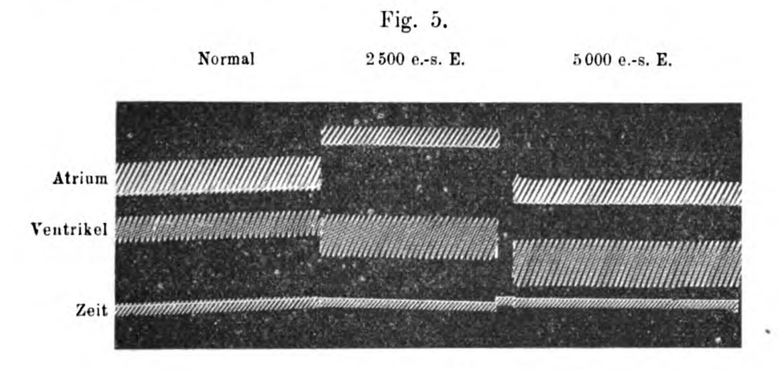
Fig. 4.

Fig. 3.

vollkommen ausfüllte. Die Contractionen werden dabei seltener (Fig. 6) und namentlich am Anfang der Einwirkung wesentlich grösser.

Besonderes Interesse verdient noch ein Versuch, der am isolirten durchströmten Froschherzen angestellt wurde, aber unter Abweichung von der in den weiter oben beschriebenen Versuchen eingehaltenen Anordnung.

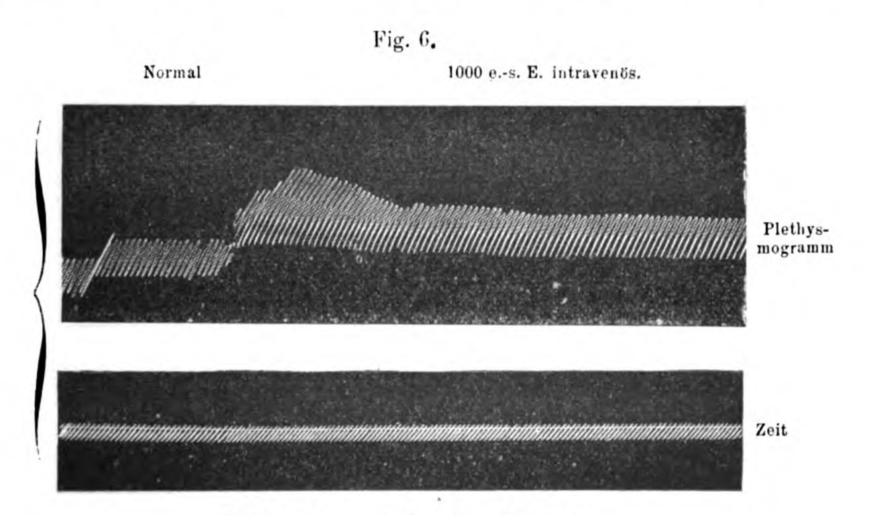
Fig. 5.



Suspensionsverfahren.

Es wurde nämlich einem Herzen (Fig. 7), welches durch Darreichung von 10 elektrostatischen Einheiten soweit geschädigt worden war, dass seine Excursionen zwar noch gute waren, das Auswurfsvolumen aber ein ganz geringes geworden war, in der Art grössere Mengen Activität zugeführt, dass wir die Thorium X-haltige Lösung direct durch das Herz

Fig. 6.

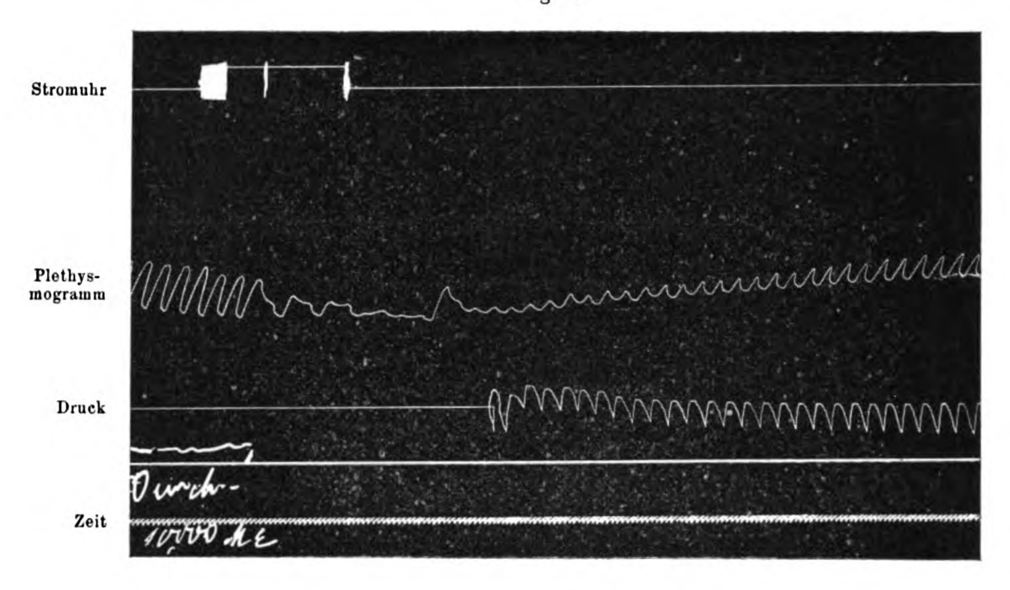


Plethysmogramm des Froschherzens.

fliessen liessen, in dem wir an Stelle des sonst vorhandenen Widerstandes einen kleinen negativen Druck setzten. In der Figur 7 sehen wir sehr deutlich wie auf diese erneute Zufuhr, die Schädigung des Herzens weitergeht, namentlich auch im Sinne der diastolischen Dehnung. Hierdurch dürften manche Verschiedenheiten in den Curven erklärt sein, indem eben bei den Herzen, bei denen sich das Auswurfsvolumen schnell

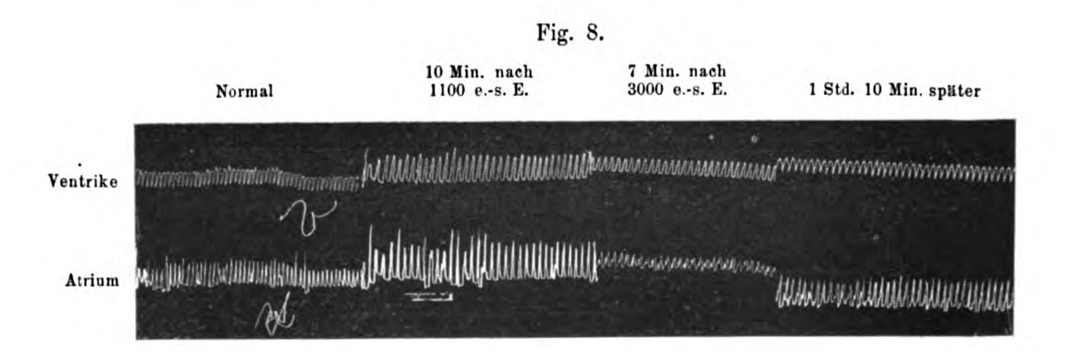
verkleinert, die übrigen Schädigungen einfach aus dem Grunde keine so hohe Ausdehnung annehmen, weil diesen Herzen die zur Erreichung weitgehender Schädigungen nothwendigen Activitätsmengen nicht mehr zufliessen können.

Fig. 7.



Dass auch die Versuche am suspendirten Herzen in ihren Ergebnissen gewisse Abweichungen von einander zeigen, beweist die in Fig. 8 wiedergegebene Curve. Hier sehen wir nach intravenöser Injection von 1100 elektrostatische Einheiten eine wesentliche Verstärkung der Ventrikelarbeit, wie sich dies nicht nur in der Zunahme der Amplitude, sondern auch in der Veränderung der Pulsform andeutet. Nebenher geht aber auch hier eine Zunahme der Thätigkeit des Vorhofs.

Fig. 8.



Auf noch grössere Dosen (3000 elektrostatische Einheiten) sieht man die Arbeit der Arterien geringer uud arhythmisch werden, während der Ventrikel eine normale, wenn auch verlangsamte Thätigkeit aufweist. In der beginnenden Erholungsperiode ist es wiederum der Vorhof, der eine vergrösserte Arbeit leistet.



Aus all diesem geht hervor, dass das Thorium X ebenso wie Radiumemanation einen ausgesprochenen Einfluss auf das Kaltblüterherz ausübt. Der Wirkungsmechanismus scheint der zu sein, dass die diastolische Dehnbarkeit des Herzens eine Zunahme erfährt. Die hierdurch gegebene Möglichkeit der absoluten Vergrösserung der Herzarbeit tritt im Allgemeinen nicht in Erscheinung, da die Systolen gegen höheren Druck nicht stark genug sind, den ihnen durch die grössere Füllung des Herzens gestellten höheren Anforderungen zu entsprechen. Erleichtert man ihnen die Arbeit in der Art, dass man das Herz nur gegen geringen Widerstand arbeiten lässt, so schaffen sie in der That grössere Auswurfsvolumina, d. h. die Arbeit des Herzens erfährt eine directe Zunahme. Will man aus diesem im Thierversuch gewonnenen Resultat eine klinische Folgerung ziehen, so kann man namentlich auch nach von Plesch gemachten therapeutischen Erfahrungen sagen, dass das Thorium X in dem Moment zu einem Mittel werden muss, das die Herzthätigkeit verbessert, wenn es gleichzeitig den Widerstand des Gefässsystems erniedrigen sollte.

Versuche über die Beeinflussbarkeit des Blutdrucks von Warmblütern durch Thorium X-Injectionen blieben im Wesentlichen ergebnisslos. Die schweren Collapserscheinungen, die man namentlich bei Meerschweinchen nach der Injection hoher Activitäten bisweilen beobachten konnte, traten bei den zu den Blutdruckversuchen gewählten Thieren nicht auf oder machten sich zum mindesten nicht in der Blutdruckcurve bemerkbar. Es braucht dies nicht Wunder zu nehmen, da sowohl Plesch und Karczag bei einzelnen Menschen Resistenz gegen Thorium X fanden, wie auch wir bei Thieren ganz verschiedene individuelle Empfindlichkeit nachweisen konnten.

So blieb ein Kaninchen mit der sehr grossen Dosis von 1500 elektrostatische Einheiten am Leben, allerdings nicht ohne einen vorübergehenden Gewichtssturz von mehr als 33 pCt. seines Körpergewichts durchzumachen, während ein anderes Thier der Dosis von nur 600 elektrostatischen Einheiten in 8 Tagen erlag. Bei der Section zeigten sich Hämorrhagien in der Magendarmschleimhaut, den Nieren und in der Muskelfascie. Auch ein Meerschweinchen mit der Dosis von 1000 elektrostatischen Einheiten, das $^1/_2$ Stunde nach der Injection schwerste Prostrationserscheinungen aufwies, überlebte die Vergiftung, während andere mit kleineren Dosen behandelte, die nach der Injection kaum Erscheinungen zeigten, im Laufe von 6—10 Tagen zu Grunde gingen, und zwar, wie die Section erwies, an ausgesprochener Thorium X-Vergiftung.

Erwähnung möge hier noch ein Versuch an einer Katze (Fig. 9) finden, die auf die Dosis von 3000 elektrostatischen Einheiten mit einer deutlichen Blutdrucksteigerung reagirte. Die darauf folgende Riesendosis von 9300 elektrostatischen Einheiten zeitigte keine weitere Veränderung des Blutdrucks.

Bei dieser ausserordentlich grossen individuellen Verschiedenheit der Thiere in Bezug auf ihre Empfindlichkeit gegen Thorium X erschien es von vornherein schwierig, Aufschluss darüber zu erhalten, welche physiologischen Elemente an der eventuellen Aenderungen der Circulationscomponenten betheiligt waren.

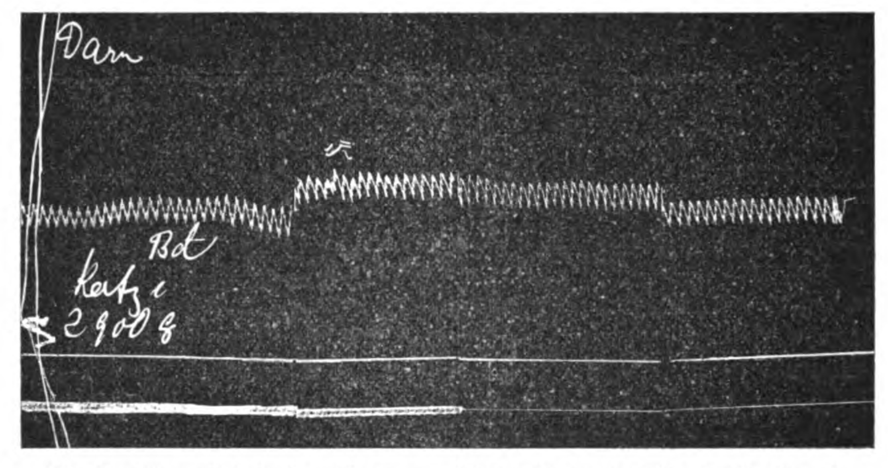
Da in den von Plesch und Karczag angestellten Untersuchungen am Menschen in der Mehrzahl der Fälle eine Blutdrucksenkung und Verlangsamung der Pulsfrequenz beobachtet worden war, erschien es von

Interesse, zu untersuchen, ob der Vagus durch das Thorium X in seiner Erregbarkeit beeinflusst wurde.

Aus unserem bisherigen Versuchen auf diesem Gebiete, die an Kaninchen vorgenommen wurden, scheint hervorzugehen, dass die Erregbarkeit der herzhemmenden Vagusfasern oder der nervösen

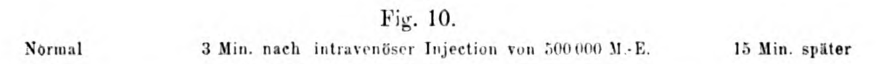
Fig. 9.

Normal	2 Min. nach 3000 e.-s. E.	3 Min. nach 9000 e.-s. E.	15 Min. später

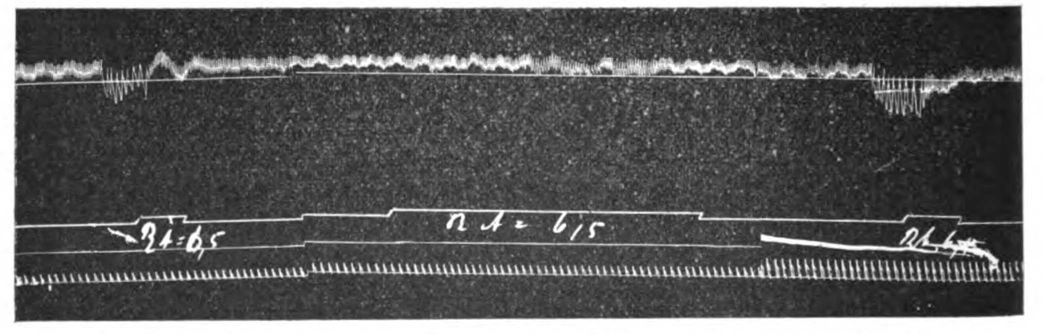


Blutdruckversuch bei einer Katze von 2900 g Körpergewicht mit Thorium X. (Carotis Druckcurve.)

Fig. 10.



Normal	3 Min. nach intravenöser Injection von 500000 M.-E.	15 Min. später



Rollenabstand = 6,5	Rollenabstand = 6,5	Rollenabstand = 6,5

Endelemente unter Thorium X-Wirkung zunächst eine Abnahme erfährt, der bisweilen dann eine geringe Zunahme der Erregbarkeit zu folgen scheint.

Während der grössere Theil unserer Versuche diesen durch Fig. 10 wiedergegebenen Verlauf aufwies, wichen wiederum andere von diesem Schema ab, indem bei ihnen überhaupt keine oder wenigstens keine eindeutige Beeinflussung der Vaguserregbarkeit zu constatiren war. Wir behalten uns daher vor, diesen Punkt noch einer genaueren Untersuchung zu unterziehen.

III.

Aus der II. medicinischen Universitätsklinik zu Berlin
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. F. Kraus).

Experimentelle und histologische Untersuchungen zur Erforschung der Wirkung des Thorium X auf den thierischen Organismus.

Von

A. Pappenheim und **J. Plesch.**

(Hierzu Tafel I—III.)

Nach den überaus merkwürdigen und interessanten Ergebnissen, die die therapeutische intravenöse Verabfolgung des Thorium X in entsprechenden mässigen Dosen nach den Erfahrungen von Plesch und Karczag, die von Bickel, Gudzent, Falta, Krieser, Zehner bestätigt wurden, bei den Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates (perniciöse Anämie, Pseudoleukämien und Leukämien) bisher hat erkennen lassen — es verschwinden sehr bald (vorübergehend), auch bei den leukämischen genannten Affectionen sämmtliche Arten von Leukocyten (Lymphocyten wie Granulocyten) vollständig aus dem Blut —, erschien es uns an der Zeit, der Ursache dieses merkwürdigen Phänomens näher nachzugehen und das Princip der Thoriumwirkung auf die parenchymatösen Organe im Allgemeinen und den blutbildenden Apparat im Besonderen näher zu untersuchen.

Wir wählten zu diesem Zweck als Versuchsthier das Kaninchen und verabfolgten auf intravenösem Wege möglichst grosse, tödtliche Dosen, um vorerst einmal greifbare Effekte zu erhalten, an denen am ehesten eine etwaige specifische und elective Wirkung der Substanz erkannt werden musste.

Einmal wurde, aus unter näher zu schildernden Gründen, als Controlversuch das Thorium per os durch Schlundsonde applicirt.

Bei einem Theil der Thiere wurde der natürliche Tod abgewartet, der bei den verabfolgten grossen Dosen stets mit Regelmässigkeit um den vierten Tag herum erfolgte. Andere Thiere wurden am vierten Tage getödtet, bei anderen wurde Knochenmark explorativ 6, 24, 48 Stunden und am dritten Tage nach der Thoriumapplication aus Tibia und Radius, Humerus und Femur entnommen. Das Blut wurde zwei Mal täglich, aber nur mikroskopisch, auf seine Qualität hin untersucht.

Die parenchymatösen Organe, ferner Knochenmark und Milz und, soweit möglich, auch die inguinalen und mesenterialen Lymphknoten wurden lebenswarm nach Orth und Helly fixirt und nach Pappen-



heim mittelst der combinirten May-Giemsa-Essigsäure-Schnittfärbung gefärbt.

Vom Knochenmark wurden auch Abstrichpräparate gefertigt. Die Hoden wurden in einem Gemisch aus Orth 5 + Hermann 1 fixirt und mit Methylgrün-Pyronin, ferner mittelst Pappenheim's Panchrom-Picrin-Methode gefärbt.

Es wurden folgende Versuche an ziemlich gleichaltrigen Kaninchen vorgenommen:

1. Einem Kaninchen O wurde am 13. 5. intravenös eine eben tödtliche Dosis von 3 Mill. M.-E. injicirt. Getödtet am 17. 5.
2. Ein Kaninchen + erhielt am 13. 5. eine Dosis von 4 Mill. M.-E. intravenös. Hier wurde das Knochenmark in fractionirten Etappen untersucht. Tod am 16. 5.
3. Ein Kaninchen A erhielt am 17. 5. 7 Mill. M.-E. intravenös. Getödtet am 20. 5.
4. Ein Kaninchen × erhielt am 4. 5. 5 Mill. M.-E., am 5. 5. nochmals 5 Mill. M.-E. intravenös. Tod am 8. 5.
5. Ein Kaninchen T erhält am 27. 5. per os 9 M.-E. Tod am 30. 5.
6. Ein Kaninchen L erhält am 17. 5. intravenös 7,5 Mill., am 21. V. desgl. 12 Mill. M.-E. Tod am 23. 5.

1. Kaninchen (0) 3 Mill. M.-E.

13. 5. 1912. 6 Stunden nach der Injektion: Im Bluttrockenapparat nur spärliche Leukocyten, die Mehrzahl sind polynucleäre Pseudoeosinophile; Lymphocyten nur ganz vereinzelt; grosse Mononucleäre und Mastzellen fehlen völlig.

14. 5. Blutuntersuchung. Deutliche Leukopenie. Man findet überhaupt fast keine Leukocyten mehr, und die wenigen, die man findet, sind fast nur pseudoeosinophile Polynucleäre.

15. 5. Im Blut weder Leukocyten noch Lymphocyten.

Injection von Natrium nucleinicum 0,35 g intravenös.

16. 5. Blutuntersuchung. Beim Durchmustern von zwei Objectträgertrockenpräparaten findet sich eine einzige Reizungszelle und ganz vereinzelte, nicht in Haufen liegende Blutplättchen.

17. 5. Dasselbe Blutbild.

Das Thier hat Fieber; Temperatur in ano 40,7. Dyspnoe und schüttelfrostähnliches Zittern.

Das Thier wird getödtet (vierter Tag nach Injection).

An den Brust- und Baucheingeweiden makroskopisch keine Besonderheiten, speciell keine deutlich sichtbaren Blutungen.

Knochenmark: Sämmtliche lange Röhrenknochen finden sich bei der Eröffnung angefüllt mit einer spärlichen, himbeergeleerothen flüssigen Masse, die keine rechte gewebliche Consistenz mehr zeigt und sich nicht mehr als ganzer Cylinder in toto aus der Knochenkapsel herausheben lässt.

Auf Abstrichpräparaten erweist sich diese Markmasse bestehend wesentlich aus kernlosen rothen Blutkörperchen. Nur ganz vereinzelt finden sich basophile Normoblasten, grosse Lymphoidocyten, zum Teil

mit Azurkörnung, Zwischenformen zwischen ihnen und Megakaryocyten, ferner Promyelocyten und vor allem Reizungszellen.

Es fehlen orthochromatische Erythroblasten, sowie α- und β-Myelocyten.

Histologische Untersuchung des Knochenmarks.

Die Fettmaschenstruktur ist deutlich erhalten. Zwischen den einzelnen Fettmaschen findet sich aber nicht, wie in der Norm, ein zelldichtes Parenchym aus pseudoeosinophil etc. granulirten Zellen, sondern es finden sich hier nur in ganz geringer Anzahl hauptsächlich lymphoide Zellen, besonders in dem Winkel, wo Fettmaschen zusammenstossen, während sich in der Norm die Zellen doch auch zwischen den Wandschichten zweier benachbarter Fettmaschen befinden (s. Taf. I, Fig. I, 2).

Deutlich treten die platten Kerne der Fettzellen und die Gefässwandendothelien hervor.

Megakaryocyten nur äusserst spärlich und in Kern und Plasma verklumpt. Neben dieser Atrophie des Zellparenchyms besteht eine auffallende Erweiterung und Füllung der zartwandigen Blutgefässe, sowie freies Blut in den Fettareolen.

2. Kaninchen (+) 4 Mill. M.-E.

13. 5. 1912. 6 Stunden nach der Injection im Blut nur noch Pseudoeosinophile und ganz vereinzelte Lymphocyten.

14. 5. Auffallender Leukocytenmangel, nur noch hin und wieder ein Lymphocyt. An den rothen Körperchen nichts Besonderes.

15. 5. Keine Leukocyten mehr; auch keine Lymphocyten.

Spärliche aber auffallend grosse Blutplättchen.

Geringe Grössenunterschiede der rothen Blutkörperchen.

16. 5. Exitus letalis.

Histologische Untersuchung des Knochenmarks.

13. 5. 1912. Normales Mark. Entnahme aus dem linken Radius kurz vor der Injection: Ergiebt völlig normale Verhältnisse. Grosser Reichtum an Pseudoeosinophilen und Megakaryocyten.

14. 5. Knochenmark aus rechtem Femur. Im Ganzen noch ziemlich normale Verhältnisse, nur starke Blutfülle und Verklumpung der Megakaryocyten. Die Kerne zeigen nicht mehr die gracilen Formen und heben sich weniger deutlich vom Plasma ab. Das Plasma ist stellenweise verklumpt, geschrumpft und verschmälert.

15. 5. Knochenmark vom linken Humerus: Die Blutfülle hat zugenommen, die Zellatrophie desgleichen, besonders fällt der grosse Mangel an pseudoeosinophil granulirten Zellen auf.

16. 5. Knochenmark vom rechten Humerus, sowie von rechtem Femur, linker Tibia und rechtem Radius: Ausser der starken Gefässfüllung finden sich freie Blutungen, die Zellatrophie ist höchst auffallend, granulirte Zellen fehlen fast völlig, Megakaryocyten sind nur noch spärlich vorhanden; stellenweise erscheint das Gewebe nekrotisch und Zellen und Kerne gar nicht mehr darstellbar (s. Taf. I, Fig. I, 5).



Die **Milz** (s. Taf. II, Fig. II, 1) zeigte starke Blutanschoppung und bindegewebige Verdichtung der Pulpa der Trabekel und besonders auch der arteriellen Gefässwände der Follikel nebst einer Rarefication des Zellparenchyms sowohl der Pulpa wie vor allem der Follikel. Die Follikel erscheinen nur zum Theil verkleinert, nicht überall in dem Zustand der Follikelatrophie, wie man ihn bei myeloiden Umwandlungen und Röntgenbestrahlungen (Meyer-Heinecke) zu sehen gewohnt ist, aber es sind innerhalb der stellenweise garnicht so kleinen Follikel die Follikellymphocyten spärlich, gelockert auseinandergedrängt und plattgedrückt durch dazwischenliegende bindegewebige Substanz. Auch die Lymphocyten der im Verhältnis zu den Follikeln prävalierenden Pulpa erscheinen spärlich und dünn gesät.

In der Pulpa findet man hier und da grössere Blutungen (s. Taf. I, Fig. II, 1).

Histologische Untersuchung der parenchymatösen Organe.

Lunge: Das Gewebe ist ausserordentlich blutreich, besonders im Gebiet der venösen Lungenarterie; die die Lungenbläschen umspannenden Capillaren buckeln sich stellenweise, knopfförmig die Bläschenwand einstülpend, in das Lumen vor; einzelne Alveolen erscheinen stark gebläht und erweitert und durch Confluenz benachbarter vergrössert. Freie Blutungen nicht vorhanden (s. Taf. III, Fig. I).

Leber: Das Organ zeigt ausserordentlich starke Füllung und Erweiterung besonders der centralen Gefässe, stellenweise kleine Blutungen, ebenfalls im Bereich der Centralvene. Läppchenzeichnung deutlich erhalten. Centrale Nekrosen des Leberparenchyms. Man hat den Eindruck, als ob eine giftige Substanz durch die Gefässwand der Lebervene diffundiren, in der Umgebung des Gefässes die Leberzellen geschädigt hat (Taf. III, Fig. III).

Niere: Sehr starke Hyperämie, keine freien Blutungen. Der Kapselraum erscheint allenthalben erweitert und vielfach mit geronnenem Eiweiss angefüllt. In den geraden Kanälchen ziemlich reichlich hyaline Cylinder (Taf. III, Fig. II, a—c).

Nebenniere: Die Gefässcongestion hier nicht gar so sehr auffallend, die Rindenschicht äusserst schmal, die Kerne allenthalben anscheinend etwas vergrössert. In der Rindenpartie eine kleine Stelle von beginnender Nekrose (schwache Färbbarkeit der Kerne und wabig zerfallenes Zellplasma).

3. Kaninchen A. 7 Mill. M.-E. intravenös.

Blut am 17. 5. 6 Stunden nach der Injection noch ohne Veränderungen. Intravenöse Injection von 0,4 g Natrium nucleinicum.

18. 5. Im Blut keine Leukocytose. Lymphocyten äusserst spärlich, nur mehr eine Mastzelle. Grosse Monocyten fehlen ganz. Nachmittags Injection von 0,5 Natrium nucleinicum.

Gegend Abend Blutuntersuchung. Keine Leukocytose, vielmehr deutliche Leukopenie. An den Rothen nichts Besonderes, Plättchen ganz spärlich. Von Leukocyten finden sich nur noch pseudoeosinophile Polynucleäre, morphologisch wohl ausgebildet, aber von übernormaler Grösse. Keine Monocyten, keine Mastzellen, ein einziger kleiner Lymphocyt.

Nur darin unterscheidet sich der Blutbefund dieses Thieres von dem der nicht nucleinisirten Thiere, dass dort in jedem achten Gesichtsfelde ein Leukocyt, hier öfters zwei, sehr selten einmal drei Leukocyten zu finden sind.

19. 5. Blutuntersuchung: An den Rothen besteht heute deutliche Anisocytose; die vergrösserten Formen sind nur spärlich und auch nur wenig über das Mittelmaass vergrössert, dafür finden sich ziemlich reichlich extrem kleine Formen, aber keine Poikilocyten, keine Hyperchromie, sowie keine unreifen Formen, weder kernhaltige noch polychromophile.

Blutplättchen äusserst spärlich.

Leukocyten wie gestern. Es finden sich nur noch ausserordentlich spärlich polynucleäre Pseudoeosinophile in vergrössertem Zustande. Ein Einfluss der Nucleinsäure auf das Blutbild lässt sich nicht erkennen.

20. 5. Das Thier zeigt leicht erhöhte Temperatur (Nucleinwirkung?), frisst aber und wird in scheinbar vollem Wohlbefinden getödtet.

Die Organe zeigen bei der Nekropsie makroskopisch keine besonderen Auffälligkeiten, speciell keine sichtbaren gröberen Hämorrhagien.

Histologische Untersuchung.

Lunge im Princip völlig der gleiche Befund wie beim vorigen Thier (Kaninchen +) in Bezug auf Gefässapparat und Fehlen von Blutungen und Zellveränderungen, nur ist die Grundsubstanz des Lungengewebes etwas verdichtet, die Alveolen sind nicht so stark erweitert und confluirt. Innerhalb der Gefässe sowie auch im Lungengewebe selbst finden sich zahlreiche pseudoeosinophile granulirte polynucleäre Leukocyten.

Nebenniere wie bei Kaninchen +.

Niere: Neben starker Gefässfüllung besteht, im Gegensatz zum vorigen Thier, ein völliges Verstrichensein der Kapselräume; der Glomerulus liegt gross, prall und ausgedehnt eng der Kapselwand an, von ihr auch nicht durch den kleinsten sichtbaren Spalt getrennt. (Dasselbe wurde auch bei Kaninchen O beobachtet) (s. Taf. III, Fig. II, 1).

Leber: Hier besteht ein diffuser nekrobiotischer Zerfall des gesammten Zellparenchyms, bei dem die Läppchenstructur zum Theil völlig verlorengegangen ist. An den Leberzellen findet man vergrösserte Kerne, das Zellprotoplasma in stärkstem Zerfall begriffen (s. Taf. III, Fig. III, 1).

Hoden: Ohne auffällige Veränderungen, speciell scheinen keine Störungen der Spermiogenese zu bestehen (s. Taf. III, Fig. IV).

Das **Knochenmark** verhält sich makroskopisch wieder in allen Röhrenknochen dunkelroth, wennschon nicht ganz so dünnflüssig wie in den Fällen, wo das Thorium noch einen Tag länger bis zum natürlichen Tode des Thieres wirken konnte. Es schien an den vorderen Extremitäten stärker alterirt, rother und dünnflüssiger als an den hinteren, andererseits aber in Radius und Tibia weniger alterirt als in Humerus und Femur.

Mikroskopisch waren diese graduellen Differenzen ebenfalls deutlich erkennbar. In dem dünnflüssigen, pulpösen Mark der Humeri fanden sich auf Abstrich- und Schnittpräparaten fast ausschliesslich rothe, kernlose Blutkörperchen, also flüssiges Blut, und dazwischen fast nur spindlige Bindegewebszellen, vereinzelte Lymphoidocyten und Plasmazellen (s. Taf. I, Fig. I, 1).



Dagegen zeigte sich das noch relativ compacte und mit Fettgewebe durchsetzte, grauroth erscheinende Mark der unteren Tibiahälfte auch mikroskopisch relativ weniger verändert und enthielt noch, mehr oder weniger erhalten, in nicht gar so geringer Anzahl Megakaryocyten und Granulocyten, sowie Erythroblasten. Die Gefässe und Bluträume waren allenthalben prall mit Blut gefüllt, stellenweise fanden sich grössere Blutungen, besonders in den stärker afficirten Röhrenknochen, in deren Umgebung war stellenweise das Gewebe leicht nekrotisch und Kernfärbung hier kaum noch vorhanden.

Die **Milz** zeigte principiell den gleichen Befund wie Kaninchen +.

4. Kaninchen ×, 10 Mill. M.-E. intravenös.

Das normale Blut zeigt keine Abweichungen von dem üblichen Bild des Kaninchenblutes; es prävaliren die Lymphocyten vor den pseudoeosinophilen Polynucleären.

Injection von 5 Mill. M.-E.

5. 5. Das Blutbild zeigt einen fast völligen Schwund der Lymphocyten; es sind fast nur noch polynucleäre Pseudoeosinophile vorhanden, deren Granulation wie verklebt und wenig distinkt erscheint. Die Gesammtzahl der Leukocyten erscheint ebenfalls nach dem mikroskopischen Aspekt deutlich herabgesetzt.

6. 5. Morgens. Mikroskopische Bluntersuchung ergiebt dasselbe Bild wie gestern.

Erneute intravenöse Injection von 5 Mill. M.-E.

Nachmittags ergiebt die Blutuntersuchung an den Rothen ein Auftreten von spärlichen Mikrocyten.

An den Leukocyten völliges Fehlen der Lymphocyten; nur noch ganz vereinzelte polynucleäre Pseudoeosinophile; keine pathologischen Jugendformen. Blutplättchen fast völlig geschwunden.

7. 5. Morgens. Blutuntersuchung: Leukocyten gänzlich geschwunden; Blutplättchen spärlich, an den Erythrocyten geringer Grad von Anisocytose.

Injection von 0,4 g Natrium nucleinicum.

Blutuntersuchung Nachmittags: Derselbe Befund wie Morgens.

In der Nacht zum 8. 5. geht das Thier ein.

Histologische Untersuchung.

Die Organe zeigen makroskopisch nichts Besonderes, speciell keine Hämorrhagien an Darm und Peritoneum.

Nach Oeffnung der langen Röhrenknochen findet sich allenthalben, auch in den Diaphysen, ein tiefdunkles himbeergeleerothes, pulpös gelatinöses dünnflüssiges Knochenmark, welches nur noch an den Epiphysen von zusammenhaltender Consistenz erscheint, in den Diaphysen aber zerfliesst und hier ohne zusammenhängende Totalität ist.

Mikroskopisch auf Abstrichpräparaten erweist sich diese markige Masse nicht als Knochenmarksgewebe, sondern als in das Gewebe infarcirtes Blut. Sie besteht fast ausschliesslich aus kernlosen normalen rothen Blutkörperchen, dazwischen ganz vereinzelte grosse Lymphoidocyten, Promyelocyten, Plasmazellen und endotheloide Spindelzellen, keine Myelocyten, keine sonstigen Markelemente.

Auch histologisch erweist sich das **Knochenmark** bestehend als



aus einer maschigen, fettlückenhaltigen Grundsubstanz, die von eigenen Zellen nur spärliche spindlige Bindegewebselemente enthält, die aber erfüllt ist diffus nach allen Richtungen hin von kernlosen rothen Blutkörperchen (s. Taf. I, Fig. I, 4 und Fig. I, 2).

Die **Milz**: Principiell der gleiche Befund wie bei Kaninchen A und +. Ausserdem finden sich aber hier zahlreiche circumscripte nekrotische Stellen in der Pulpa, in deren Centrum sich constant Cadaver-Bacillen finden. Die Nekrosen scheinen daher viel eher Zeichen cadaveröser Histolyse durch Einwirkung der Bacillen zu sein, als dass anzunehmen wäre, es hätten sich die Leichenbacillen electiv in Thoriumnekrosen angesiedelt.

Sonstige Organe.

Lunge: Völlig wie bei Kaninchen +.

Leber: Läppchenzeichnung erhalten. Zellkerne etwas vergrössert und gequollen. Protoplasma im beginnenden Zerfall.

Nieren: Ganz wie bei Kaninchen +.

Nebenniere: Der gleiche Befund wie bei Kaninchen +. Rinde schmal, Kerne etwas unregelmässig angeordnet.

6. Kaninchen T. 9 Mill. M.-E. in Wasser per Schlundsonde applicirt. Stirbt am 25. 5.

Der Versuch wurde unternommen, um zu sehen, ob bei Resorption vom Darm aus an der Leber stärkere Affectionen in der Gegend der Pfortader eintreten würden. Die Section der Organe zeigte makroskopisch starken Blutgehalt der Leber und Nieren, schwärzliche Verfärbung der Milz.

Das Knochenmark von gleichem Verhalten wie sonst. Der Darm zeigte Epithelulceration im untersten Dickdarmdrittel.

Histologische Organuntersuchung.

Hirn: Keine irgendwie auffällige Hyperämie. Die Pyramidenzellen und ihre Tigroidschollen scheinen morphologisch wohl erhalten. Sonst nichts Besonderes. Keine Capillarveränderungen, keine Blutungen oder Nekrosen.

Lunge: Starker Grad von Hyperämie, ganz so wie bei den übrigen Fällen. Starke Erweiterung der Alveolarbläschen. Die Grundsubstanz des Lungengewebes scheint nicht so stark wie bei den übrigen Thieren (+ u. A.) verdichtet, sondern eher etwas rareficirt und verdünnt. Ein Theil der Alveolarepithelien ist in der Gegend der stärksten Blutfülle mit bräunlichem Blutpigment erfüllt.

Leber: Die Läppchenzeichnung ist noch erhalten trotz des ähnlich wie bei Kaninchen A starken nekrobiotischen Zellplasmazerfalls. An der periportalen Läppchenperipherie nichts Auffallendes. Dagegen centrale Blutungen.

Niere: Ausserordentlich starke Hyperämie, sogar stärker als in der Leber. Die Kapselräume sind zum Theil wie bei Kaninchen O und A verstrichen, zum anderen Theil, wie bei +, mit geronnenen Blutplasma erfüllt. Die Glomeruli im ersten Fall strotzend turgescent und vergrössert, im zweiten Fall contrahirt und collabirt. Die Epithelien der gewundenen



Harnkanälchen, ödematös geschwollen, zeigen beginnende Coagulationsnekrose. Die Lumina eng und zum Theil mit Blut gefüllt. Infolge der Epithelquellung erscheint das stromatische Zwischengewebe stark geschwunden; die benachbarten Kanälchen eng aneinandergepresst und dadurch die charakteristische epitheliale Nierenstructur theilweise aufgehoben; hier und da freie kleinere Hämorrhagien.

Mesenteriale **Lymphknoten** (Taf. II, Fig. III): Starke Blutgefässfüllung. Am Lymphgewebe selbst ist das Auffallendste eine blasskernige endotheloidzellige Umwandlung der vergrösserten Keimcentren nebst fibroblastischer Granulation der Markstränge und des Sinusgewebes.

Daselbst auch starke Entwicklung Marschalko'scher Plasmazellen und lymphoblastischer Reizungszellen.

In dem eigentlichen kleinzelligen Follikelgewebe besteht infolge der bindegewebszelligen centralen Umwandlung und peripherischen interfolliculären Wucherung Rarefication der Lymphocyten, theilweise verbunden mit degenerativer Zellschädigung, bestehend in Kernpyknose und Kernzerfall. Ein Theil der Zellen erscheint mit einem eigentümlich grünlichen scholligen Pigment angefüllt, welches keine deutliche Eisenreaction giebt (s. Tafel).

Milz: Ausserordentlicher Blutreichthum. Besonders auffallend ist hier, dass alle Follikel unmittelbar von einer besonders stark hyperämischen Zone peripher umgeben sind, die sich auch von der sonstigen Pulpa durch die Dichtigkeit der Blutanhäufung abhebt (s. Taf. II, Fig. II, 2). Es lässt das gewisse theoretische Schlüsse auf die Vascularisation der Milz zu. Es scheint, als ob eine Blutwelle allseits an den Follikel herankommt, aber hier nicht eindringen kann. Die Centren der Follikel sind, wie in den Lymphknoten, endotheliod grosszellig umgewandelt. Um die circumfollikulären Zonen findet man grosse Flächen und Züge von Erythrophagen makromonocytären oder endothelioiden Charakters (s. Taf. II, Fig. II, 2a). Oft sind sie ebenfalls mit einem eigenartigen grünlichen Pigment erfüllt. Diese Zellen scheinen mit den Zellen im Centrum der Follikel morphologisch nahe verwandt zu sein.

Im Uebrigen auch hier Lymphocytenabnahme, aber keine weitere myeloide Umwandlung der Pulpa. Keine Blutungen. Starke Bindegewebsverdickung, besonders der Trabekel.

Magendarmkanal: Zwischen den Zotten des Darmes und besonders in den Magendrüsen findet sich sowohl in den Haupt- wie den Belegzellen, namentlich der tieferen Partien, das nämliche körnig-grünliche Pigment wie in Lymphknoten und Milz. Die Zellkerne sind wohl erhalten, aber an die Wand gedrängt.

Wir finden also, dass auch hier, wie bei den Veränderungen durch intravenöse Einverleibung, allseitige Hyperämie stärkstens ausgesprochen ist, mit Ausnahme des Gehirns. Die Leber ist ebenfalls central, nicht interlobulär afficirt. Die Niere ist hier ganz ausserordentlich stark afficirt, stärker als bei intravenöser Einverleibung und stärker als die Leber.



An den Lymphknoten macht sich eine centrale und extrafollikuläre bindegewebszellige Zellwucherung bemerkbar, die zur lymphocytären Zellatrophie führt, verbunden theilweise mit directer Zellschädigung und Zelluntergang der specifischen Parenchymzellen.

Die Milz zeigt ausserdem eine eigenartige perifollikuläre Blutanschoppung sowie Erythrophagismus. Im Uebrigen neben fibröser Induration dieselbe bindegewebszellige Umwandlung und Zellatrophie wie die Lymphdrüsen.

Auffallend ist an diesem Falle von peroraler Application nur das massenhafte Vorhandensein eines eigenthümlich grünlichen Pigmentes in der Schleimhaut des Magendarmtractus, der Milz und der Lymphdrüsen; das Vorhandensein von Blutpigment in den Lungen.

Kaninchen L. 20 Mill. M.-E. intravenös.

Am 17. 5. intravenöse Application von 5 Mill. M.-E.

Am 21. 5. nochmals intravenös 12 Mill. M.-E.

Tod spontan am 23. 5.

Bei der **Nekropsie** erschienen besonders die Niere und Leber dunkelroth und auf dem Schnitt stark blutreich.

Die Lunge hellroth, ebenfalls strotzend blutreich.

Die Niere schwärzlich.

Das Knochenmark wie in den übrigen Fällen.

Histologische Organuntersuchung.

Nebenniere: Ein kleiner hämorrhagischer Herd in der Rindenschicht, sonst nichts Besonderes.

Leber: Neben der schon bekannten Zellnekrobiose starke centrale Stauung und gleichzeitige Pfortaderhyperämie.

Niere: Ziemlich dasselbe Bild wie in den übrigen Fällen mit Exsudaten im Kapselraum und hyalinen Cylindern. Auffallend ist in diesem Fall, dass die Lymphgefässe ausserordentlich und colossal gestaut sind und auf dem Querschnitt nicht nur riesig erweitert, sondern auch mit bläulich gefärbten hyalinen Massen (Lymphplasma) gefüllt erscheinen.

Die Milz zeigt das schon bekannte Bild von Bindegewebsverdickung, Hyperämie, Follikelverkleinerung und Zellatrophie aber ebenfalls mit zahlreichen Massen grünlichen Pigments (s. Taf. II, Fig. II, 3).

Mit Ausnahme also der eigentümlichen Lymphgefässveränderung in der Niere hat dieser Fall von äusserst starker intravenöser Giftapplication ein irgendwie besonderes Ergebniss nicht gezeitigt.

Epikrise.

Ueberblicken wir nunmehr die Gesammtheit der durch die Thoriuminjectionen gesetzten Veränderungen am Blut, dem hämatopoetischen Apparat und den parenchymatösen Organen, so müssen wir sagen, dass dieselben bei den verwendeten tödtlichen und übertödtlichen Dosen allenthalben constante sind.

Die verschiedene Grösse der Dosen und die gewaltsame Unter-



brechung der Versuche durch Tödtung des Thieres brachten nur graduelle Abstufungen in den specifischen Erscheinungen hervor.

Wir können die Thoriumwirkung folgendermaassen charakterisiren:

Am Blut sofortiger Leukocytensturz mit daran anschliessender völliger Entvölkerung des Blutes an Leukocyten. Und zwar verschwinden zuerst die Lymphocyten, dann die Monocyten, Eosinophilen und Mastzellen; am resistentesten persistiren die polynucleären Spezialleukocyten. Von pathologischen Blutzellen treten vereinzelte Plasmareizungszellen auf, aber keine Jugendformen. Die Plättchen schwinden und vergrössern sich.

Die Rothen zeigen geringe Anisocytose, keine stärkeren Degenerationen, keine Jugendformen.

Mit Anfang des dritten Tages ist das Blut meist auch von den letzten polynucleären Leukocyten frei.

Der Tod der Versuchsthiere erfolgt meist um den vierten Tag herum.

Nachträgliche Injectionen von Natron nucleinicum sind nicht im Stande eine Leukocytose auszulösen.

An den Organen sind beim Kaninchen makroskopisch deutliche Blutungen nicht zu beobachten gewesen, mit Ausnahme bei Kaninchen T, wo unter der Leberkapsel und auf der Nierenschnittfläche freies Blut sichtbar wurde.

Das Knochenmark ist in allen untersuchten Fällen makroskopisch dunkelroth und erweicht befunden worden, die Milz stellenweise atrophisch und schwärzlich.

Die mikroskopische Untersuchung ergab einen ziemlich constanten und für Thorium X charakteristischen Befund.

Histologie.

Der hämopoetische Apparat.

Die Veränderungen setzen sich zusammen aus zwei Factoren:

Enorme Blutfülle mit daran anschliessenden Hämorrhagien und ausserordentliche Zellverarmung bis zur Nekrosenbildung.

Unser darauf gerichtetes Augenmerk schien zu ergeben, dass die Nekrosen keine Folge der hämorrhagischen Circulations- und Ernährungsstörung sind, sondern directe Folgen der Giftwirkung.

Die Atrophie und die Circulationsstörung dürften coordinirt sein. Die Circulationsstörung, repräsentirt durch die Gefässfüllung, scheint nicht bedingt durch eine Giftwirkung auf nervöse oder musculäre Circulationscentren, sondern eher durch directe periphere Wirkung auf die Gefässwände.

Knochenmark: Das ausgeprägte Bild der Vergiftung setzt sich zusammen aus enormer Gefässfüllung, freier Blutung ins Gewebe, hochgradiger Zellverarmung und stellenweiser Nekrosenbildung.

Die Zellverarmung betrifft das gesammte Blutzellparenchym, während die fixen spindligen Bindegewebszellen persistiren.

Die Versuche mit fractionirter Knochenmarksexploration und jene mit durch den gewaltsamen Tod des Thieres unterbrochener Vergiftung



liessen die etappenweise zunehmende Ausbreitung der Zellvergiftung deutlich wahrnehmen.

Es zeigte sich, dass am empfindlichsten die Megakaryocyten und die granulirten Zellen waren, die als höchst und einseitig differenzirte Zellen zuerst zu Grunde gingen, dass dagegen die mehr anpassungsfähigen unreifen und plastischen lymphoiden Parenchymrundzellen am längsten persistirten.

Die Milz: Auch hier fand sich in allen Fällen principiell dasselbe Bild, nämlich colossaler Blutreichthum und gelegentliche Blutungen, combinirt mit Bindegewebszunahme und lymphocytärer Zellatrophie; während aber die Blutanschoppung ausgesprochen nur in der Pulpa, besonders perfollikulär, in Erscheinung trat, kann von einer Zellatrophie zwar auch in der Pulpa, aber besonders in den Follikeln gesprochen werden. Die Follikelzellkerne sind dabei oft ähnlich spindlig gestaltet wie Bindegewebskerne. Im Centrum findet sich gelegentlich endothelioide Umwandlung der Zellen. Myeloide Umwandlung der Pulpa kam nicht zur Beobachtung, wohl aber Erythrophagenbildung. Auch sonst war das Bild der Follikelatrophie ein anderes wie bei Radium- und Röntgenbestrahlung.

In der Pulpa sind die Pulpazellen durch die Blutfülle der Bluträume zu Strängen auseinandergedrängt. In der Pulpa und den Follikeln hat das stromatische fibrillär-fibröse Bindegewebe zugenommen, die Trabekel und arteriellen Gefässwände sind verdickt und die concentrischen Reihen der Follikellymphocyten durch Zunahme des Bindegewebes zwischen hnen gelockert, die Zellen stellenweise plattgedrückt. Die Milz ist in allen Fällen das Organ, welches für Thoriumblutungen am disponirtesten scheint.

Lymphdrüsen: Auch die kleinen Lymphknoten des erwachsenen Kaninchens zeigten sich deutlich verändert. Neben der bei Thorium üblichen starken Füllung der Gefässe findet sich ein auffallender bindegewebiger intrafollikulärer Zellgranulationszustand, gewissermaassen eine acut hervorgerufene chronische granulirende Entzündung mit Production zahlreicher Fibroblasten, Marschalko'scher und lymphoblastischer Plasmazellen. Durch diese kommt es auch in den Lymphknoten zu einer substitutiven Follikelatrophie mit Rarefication der kleinen Follikellymphocyten und Umwandlung der grossen Lymphocyten der Keimcentren in fixe bindegewebige blasskernige endothelioide Elemente.

Wir haben also in allen drei hämatopoetischen Organen eine starke Hyperämie nebst Parenchymzellschädigung. Während aber im Knochenmark eine directe toxische Degeneration der Parenchymzellen mit wahrer „Aplasie", allerdings vornehmlich nur der Leukocyten[1]), statthat, finden wir in Milz und Lymphdrüsen nur mehr indirecte Substitutionsatrophie des lymphatischen Parenchyms in Folge der hier statthabenden starken Bindegewebsproduction im extrafolliculären Gewebe. Letztere ist in den Lymphknoten (Markstränge- und Sinusgewebe) eine celluläre Fibroblastengranulation, in der Milzpulpa eine mehr indurative Sklerose mit Verdichtung und Vermehrung des fibrösen Collagens.

1) Die Rothen sind, wie auch bei Röntgenstrahlung, resistenter.



Wir finden also als Effekt der Thoriumwirkung an den hämopoetischen Organen starke Zerstörung des myeloiden Gewebes, Bindegewebsproduction mit dadurch bedingter folgender Beeinträchtigung des lymphatischen Parenchyms.

Die parenchymatösen Organe.

Auch hier ist das constant in den meisten untersuchten Organen sich findende Symptom die enorme congestive Hyperämie, öfters verbunden mit Blutungen; daneben fand sich ebenfalls mehr oder minder stark ausgesprochene Parenchymzellschädigung. Und zwar glauben wir folgende Gesetzmässigkeiten als bestehend behaupten zu dürfen:

Das Hirn erwies sich an dem einen daraufhin untersuchten Falle solcher Vergiftung völlig frei von Veränderungen, selbst von Hyperämie.

Auch am Hoden haben wir weder Circulationsstörung noch wesentliche Zellschädigung beobachtet, worin ein Unterschied gegenüber der Röntgenwirkung liegen würde.

An der Lunge fanden wir, vor allem bei intravenöser Einverleibung, ausschliessliche Hyperämie und Alveolardehnung, an den Nebennieren weniger starke Hyperämie, meist ausschliesslich Zellstörung; einzelne und nur kleine Blutungen. Bei peroraler Einverleibung schien die Hyperämie nicht stärker ausgesprochen.

Die Leber scheint nächst dem Knochenmark und Nieren das zellempfindlichste Organ gegenüber der Thoriumwirkung zu sein.

Hier kam es bei den höchsten Dosen zu einer totalen diffusen parenchymatösen Nekrobiose, in einem anderen Fall zu circumscripten centralen Nekrosen. Im letzten Fall gewann man deutlich den Eindruck, als ob das aus den gestauten Gefässen diffundirende Gift nach dem Grad seiner Diffusion ins Gewebe das letztere verbrannt habe.

Diese centrale Gefässanschoppung mit folgenden Hämorrhagien und Parenchymschädigungen hat ihr Seitenstück in der Lungencongestion im Gebiet der zuführenden venösen Lungenarterie; die Bronchialarterien und Bronchialvenen der Lunge sind weniger betroffen, ebenso wie die Leberarterie und Pfortader.

Auch bei Application des Giftes per os vom Magen und Darm aus gelang es nicht, eine stärkere Alteration der peripheren Pfortaderäste zu erzielen.

Während so die Leber bei intravenöser Einverleibung am schwersten geschädigt ist, ist es die Niere in noch stärkerem Maasse bei der peroralen Einverleibung gewesen.

An den Nieren fanden sich gelegentlich hyaline Cylinder; die die Glomerulusveränderungen waren verschieden, indem bald der Kapselraum verstrichen, bald erweitert und dann mit Plasmaexsudat erfüllt war. Es scheinen uns dieses aber lediglich graduelle Differenzen und Manifestationen desselben Processes zu sein. Durch die starke Stauung füllt und erweitert sich zuerst einmal der Glomerulus; bei zunehmender Stauung tritt Exsudat in den Kapselraum und der Glomerulus fällt etwas zusammen. In einem Fall grösster Giftdosirung bestand besonders auffallende Stauung der Lymphgefässe.

An der Niere und an der Leber also die stärksten Veränderungen nächst dem hämopoetischen Apparat, vor allem Hyperämie, Hämorrhagie und Zellzerstörung, bei intravenöser Application bei den Nieren in schwächerem, bei der Leber in stärkerem Grade, bei peroraler Application anscheinend umgekehrt. Sie sind von inneren Organen die am empfindlichsten gegenüber den Thoriumreizen.

Die stärkste Nierenstörung fand sich bei peroraler Einverleibung, während die Leber bei intravenöser Einverleibung am schwersten geschädigt schien. Die stärkste Blutfülle boten stets die Lungen dar, ohne dass es aber je zu Blutungen oder zu Exsudationen in die Alveolen kam. Die stärksten Zellstörungen überhaupt fanden sich constant an Leber und Nieren.

Uebersehen wir nunmehr die Gesammtheit der Thoriumwirkung, so lässt sich dieselbe zwanglos allenthalben auf ein einfachstes Princip zurückführen.

Sie lässt sich ausdrücken durch die Formel: Gefässerweiterung und Stauungshyperämie, verknüpft mit Blutungen und Zellschädigung. Und zwar scheint es, dass die Zellschädigung nicht eine blosse blande Folge der Circulationsstörung ist, sondern unbedingt als directe Zellvergiftung aufgefasst werden muss. Wie indes die Lebervergiftung in einem unserer Fälle lehrt, ist es nicht ausgeschlossen und sehr möglich, dass der feinere Mechanismus dieser Wirkung sich so verhält, dass das in die Gefässbahn injicirte Mittel zuerst die Gefässwandzellen schädigt und dadurch Gefässerweiterung und Stauung bewirkt; dass es aber dann durch die geschädigten Wände der gestauten Gefässe diffundirend weiterhin auch das Zellparenchym in Mitleidenschaft zieht.

Die empfindlichsten Gefässwände findet es beim Kaninchen in den kleinen Lungenarterien und Lebervenen, sowie in Milz und Knochenmark; die empfindlichsten Gewebszellen vor allem in Leber und Knochenmark, weiterhin in Niere, Nebenniere, schliesslich in Lymphdrüsen und Milz.

Wir finden also überall Gefässerweiterung, besonders in den Lungen, oft auch Blutung, besonders in der Milz, schwere directe Zellstörung in Leber und Niere (die letzte besonders bei peroraler Einverleibung), sowie besonders constant im Knochenmark; in Milz und Lymphdrüsen Rarefication der Lymphocyten indirect durch Bindegewebsvermehrung.

Es ist das Thorium also erstens ein Gefässzellgift, dann ein Gift für die myeloischen Leukocytenformen des Knochenmarks, sowie besonders der Leber- und Nierenepithelien. Nächstdem erst für die Milz und Lymphdrüsen.

Mit anderen Worten wir haben allgemein äusserst starke Hyperämie (besonders constant in Lunge und Leber) und starke elective Zellschädigung im Knochenmark, sowie in Leber, Niere und Nebenniere. Atrophische Veränderungen der Milz. Relativ resistent scheint das Centralnervensystem zu sein.

Durch die geschilderten Veränderungen am hämopoëtischen Apparate sind die gefundenen spezifischen Blutsymptome ausreichend erklärt.



IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der böhmischen Universität Prag.

Experimentelle Albuminurie und Nephritis bei Hunden in Folge Immobilisation.

Von

Dr. **Karel Amerling.**

Dr. W. Siegel und Dr. F. Meyer-Lierheim[1]) publicirten im August v. J. eine kurze Mittheilung, in welcher sie theils die früheren Befunde eines der Autoren[2]) über die Entstehung der acuten Nephritis bei Hunden in Folge Erkältung zu beweisen, theils die entgegengesetzten Ergebnisse, zu denen B. Polák[3]) gelangte, zu erklären trachten. Siegel und Lierheim controlirten die Versuche Polák's, aber konnten seine Ergebnisse nicht bestätigen, ja sie haben gefunden, dass auch bei derselben Versuchsordnung, wie sie Polák in seiner Arbeit angiebt, Nephritis nach Abkühlung der Füsse bei Hunden folgt.

Die Autoren erklären die Differenz der Befunde durch den Umstand, dass Polák es unterlassen hat, die Hunde nach der Abkühlung auf 2 Stunden zu immobilisiren. Von dieser Bedingung macht Siegel in seiner ersten Arbeit über dieses Thema keine Erwähnung und deshalb fand ich mich veranlasst, den Einfluss einer zweistündigen Immobilisirung auf Hunde zu studiren. Von 18 Hunden, welche zu diesem Zwecke in die Anstalt geliefert wurden, konnten nur vier zu den Versuchen benutzt werden, während bei 14 eingelieferten Hunden vom ersten Beobachtungstage an Eiweiss und Formelemente im Harne nachgewiesen wurden. Dadurch konnten wir die Erfahrung Polák's bestätigen, dass eingelieferte Hunde in der überwiegenden Mehrzahl nierenleidend sind.

Die Harne der vier eiweissfreien Hunde wurden 8 Tage lang sorgfältigst untersucht und, erst nachdem in diesem Zeitraum der Befund ausnahmslos normal geblieben war, schritt ich zum Versuch.

Die Hunde wurden dann in einen Käfig gebracht, dessen Raum so eingeschränkt wurde, dass ihre freie Bewegung auf das Mindestmaass reducirt wurde. Ausdrücklich sei hervorgehoben, dass die Hunde im Käfig frei lagen, dass sie weder gebunden, noch angebunden

---

1) F. Meyer-Lierheim und W. Siegel, Erkältung als Krankheitsursache. Diese Zeitschr. Bd. 9. H. 2.

2) W. Siegel, Abkühlung als Krankheitsursache. Deutsche med. Wochenschr. 1908 u. Diese Zeitschr. Bd. 5. H. 2.

3) B. Polák, Nefritis z nastuzeni. II. Rozpr. Ceske-Akademie. Roc. XVIII. c. 38.



wurden. Die Immobilisirung ertrugen sie gut, sie winselten wohl, versuchten angeblich ihre Lage zu ändern und hatten ein beschleunigtes Athmen, aber sonst waren keine Symptome zu verzeichnen.

Nach der Immobilisation wurden sie in einen gewöhnlichen Käfig gebracht, ihr Harn gesammelt und täglich auf Eiweiss geprüft und auch das Sediment wurde untersucht.

Auf Eiweiss führte man immer verschiedene Proben aus. Bevor mit den Thieren die Versuche begonnen wurden, wurde der Harn, wie oben schon erwähnt, sehr sorgfältig untersucht, und zwar so, dass ausser der üblichen Kochprobe, Probe mit Essigsäure und Ferrocyankalium und der Heller'schen Probe auch die Proben von Spiegler und Jolles, von denen die erste das Eiweiss in einer Verdünnung von 1 : 225 000, die zweite von 1 : 350 000 noch zur Schau bringt, ausgeführt wurden. Der getrübte Harn wurde mittels Thierkohle gereinigt, da aber dieselbe etwas Eiweiss adsorbirt, so wurden immer mit filtrirtem Harn Controlproben angestellt.

Bei zwei Thieren wurde der Versuch nur zweimal wiederholt und nach dem Versuche stellte sich in der ersten Woche Albuminurie ein, bei welcher die Menge des Harneiweisses langsam stieg und die für einen acuten Entzündungsprocess in der Niere charakteristischen hyalinen und granulirten Cylinder, sowie auch Epithelien gefunden wurden. Nachdem die Menge des Harneiweisses wieder gesunken war, wurden die Hunde getödtet und Herr Prof. Dr. R. Kimla erwies mir die Gefälligkeit, die Nieren derselben mikroskopisch zu untersuchen. Bei den anderen zwei Hunden wurde der Versuch an einem und demselben Thiere einige Male wiederholt, und zwar mit demselben Resultate wie bei den ersten Thieren. Diese Hunde wurden getödtet, als die Harneiweissmenge reichlichen Befund zeigte, und die Nieren wurden gütigst durch den Collegen Assistenten Dr. A. Tryb einer histologischen Untersuchung unterworfen (Tabelle 1 und 2).

Hund No. 1.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
19. 10. 1911	210 ccm	neutral	J.[1] S. F. H. W. } —	Nur Krystalle und etwas Epithelien.
20. 10.	250 ccm	neutral	—	—
21. 10.	160 „	„	—	—
22. 10.	320 „	„	—	—
23. 10.	170 „	„	—	—
24. 10.	260 „	„	—	—

1) Erklärung der Abkürzungen:

J. = Reaction von Jolles.
S. = Reaction von Spiegler.
F. = Reaction mit Essigsäure und Ferrocyankalium.
H. = Heller'sche Probe.
W. = Kochprobe.
E. = Essbach'sche Probe.



Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
25. 10.	205 ccm	neutral	—	—
26. 10.	Auf 2 Stunden immobilisirt.			
27. 10.	95 ccm	neutral	J. S. } schwach +	—
			J. H. W. } —	—
28. 10.	180 ccm	neutral	J. S. } stark +	—
			F. H. W. } —	—
29. 10.	115 ccm	schwach alkalisch	J. S. F. } +	—
			H. W. } —	—
30. 10.	195 ccm	stark alkalisch	J. S. F. H. W. } —	Hyaline Cylinder, Krystalle.
31. 10.	215 ccm	stark alkalisch	+	do.
1. 11.	270 „	„ „	+ E. $^1/_4$ pM.	Granulirte Cylinder.
2. 11.	210 „	„ „	+ E. $^1/_4$ pM.	do.
3. 11.	290 „	„ „	+ E. $^1/_4$ pM.	do.
	Der Hund wurde aus dem Käfig gelassen und lief den ganzen Tag im Stall herum.			
4. 11.	380 ccm	alkalisch	+ E. Spuren	Granulirte Cylinder.
5. 11.	210 „	„	+	do.
6. 11.	320 „	„	+ E. $^1/_4$ pM.	do.
7. 11.	220 „	„	+ E. Spuren	Granul. Cyl. schwinden.
8. 11.	380 „	„	+ E. Spuren	Hyaline Cylinder, Epithel.
9. 11.	300 „	„	+	do.
10. 11.	240 „	„	+	do.
11. 11.	280 „	„	J. S. F. } +	—
			H. W. } —	—
12. 11.	205 ccm	alkalisch	do.	Krystalle, hyaline Cylinder.
13. 11.	190 „	„	do.	do.
14. 11.	Der Hund wurde erschossen.			

Hund No. 2.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
19. 10. 1911	180 ccm	neutral	J. S. F. H. W. } —	Nur Krystalle und etwas Epithel.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
20. 10.	210 ccm	neutral	—	—
21. 10.	190 „	„	—	—
22. 10.	285 „	„	—	—
23. 10.	300 „	„	—	—
24. 10.	195 „	„	—	—
25. 10.	240 „	„	—	—
26. 10.	140 „	„	—	—
27. 10.	Auf 2 Stunden immobilisirt.			
28. 10.	210 ccm	neutral	—	—
			J. S. } schwach +	—
29. 10.	375 „	„	F. H. W. } —	—
30. 10.	285 „	schwach alkalisch	J. S. F. } +	—
			H. W. } —	—
31. 10.	230 ccm	stark alkalisch	J. S. F. H. W. } +	Hyaline Cylinder, Epithelien, viele Krystalle.
1. 11.	240 ccm	stark alkalisch	+	Granulirte Cylinder.
2. 11.	190 „	„ „	+ E. 1/4 pM.	do.
3. 11.	160 „	„ „	+ E. 1/4 pM.	do.
Der Hund wurde aus dem Käfig gelassen und lief den ganzen Tag im Stalle herum.				
4. 11.	210 ccm	alkalisch	+ E. etwas	Granulirte Cylinder.
5. 11.	150 „	„	+ E. 1/4 pM.	do.
6. 11.	130 „	„	+ E.-Spuren	do.
7. 11.	80 „	„	+ E.-Spuren	do.
8. 11.	290 „	„	+ E.-Spuren	Granul. Cyl. schwinden.
9. 11.	195 „	„	+ —	Hyaline Cylinder und Epithel.
10. 11.	100 „	„	+	do.
11. 11.	170 „	„	J. S. F. } +	—
			H. W. } —	—
12. 11.	160 ccm	alkalisch	do.	Krystalle, hyaline Cylinder.
13. 11.	260 „	„	do.	do.
14. 11.	Der Hund wurde erschossen.			

Der mikroskopische Befund in beiden Fällen nach Herrn Professor Dr. R. Kimla: Ausser leichten degenerativen Veränderungen nichts Bemerkenswertheres.



Hund No. 3.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
12. 12. 1911	75 ccm	schwach alkalisch	J. S. F. H. W. —	Krystalle, Epithelien.

Vom 17.—19. 12. derselbe Befund.

19. 12. Der Hund auf 2 Stunden immobilisirt.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
20. 12.	135 ccm	schwach alkalisch	J. S. + schwach. F. H. W. —	
21. 12.	155 ccm	alkalisch	J. S. F. + H. W. —	Hyaline Cylinder.
22. 12.	230 ccm	stark alkalisch	J. S. F. H. W. +	do.
23. 12.	125 ccm	do.	+	Hyaline u. granul. Cylinder, Epithelien, Krystalle.
24. 12.	85 ccm	do.	+ E. 1/4 pM.	

Dann derselbe Befund, nur die Eiweissmenge steigt.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
2. 1. 1912	175 ccm	stark alkalisch	+ E. 1/2 pM.	do.

Die Eiweissmenge sinkt allmählich.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
10. 1.	235 ccm	stark alkalisch	+ E. etwas.	do.

Dann schwinden langsam auch die histologischen Elemente im Sediment, so dass

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
18. 1.	165 ccm	alkalisch	+	Nur hyaline Cylinder, Epithel.

Bis zum 24. 1. verschwanden die Cylinder vollkommen.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
24. 1.	18 ccm	alkalisch	+	Epithelien, Krystalle.

Vom 25. 1. bis 15. 2. nur Eiweiss im Harn.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
14. 2.	240 ccm	alkalisch	+	—

15. 2. Der Hund auf 2 Stunden immobilisirt.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
16. 2.	30 ccm	stark alkalisch	+	—
17. 2.	195 „	„ „	+	Hyaline u. granul. Cylinder.
18. 2.	230 „	„ „	+ E. etwas.	do.
21. 2.	310 „	„ „	+ E. 1/4 pM.	do.
24. 2.	275 „	„ „	+	Gran. Cylinder schwinden.
27. 2.	235 „	„ „	+	Hyaline Cylinder.

Dann nimmt die Eiweiss- und Elementenmenge im Harn ab, bis

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
12. 3.	260 ccm	stark alkalisch	+	Wenig hyaline Cylinder.
22. 3.	295 „	„ „	+	—

23. 3. Zweistündige Immobilisation wiederholt.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
26. 3.	180 ccm	stark alkalisch	+	Hyaline u. granul. Cylinder, Epithelien.
28. 3.	315 ccm	alkalisch	+ E. $^1/_2$ pM.	do.
	Dann sinkt wieder die Eiweissmenge, bis			
18. 4.	270 ccm	alkalisch	+	Nur wenige hyal. Cylinder.
19. 5.	Wieder zweistündige Immobilisation.			
20. 5.	120 ccm	schwach alkalisch	+	Krystalle, Epithelien, hyaline Cylinder.
21. 5.	180 „	„ „	+	—
25. 5.	260 „	„ „	+	Hyaline u. granul. Cylinder, Epithelien.
29. 5.	245 „	„ „	+	Grosse Menge verschiedener Epithelien.

Der Hund erschossen. Hyperämie der Nieren; der Harn aus der Harnblase enthält Eiweiss und verschiedene Cylinder.

Der mikroskopische Befund (Ass. Dr. A. Tryb): In diesem Falle konnten wir Degenerationserscheinungen leichten Grades beobachten, meist fettige Degeneration. In der Gegend der Tubuli contorti konnte man leicht entzündliche Proliferationserscheinungen des Bindegewebes constatiren. Da ziemlich zahlreiche Plasmazellen sich hier vorfanden, schliesse ich auf einen eher schon chronischen Process.

Hund No. 4.

Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
29. 1. 1912	120 ccm	neutral	J. S. F. H. W. } —	Krystalle, Epithelien.
	Bis zum 29. 1. derselbe Befund.			
29. 1.	Der Hund auf 2 Stunden immobilisirt.			
30. 1.	195 ccm	schwach alkalisch	—	do.
31. 1.	235 „	„ „	J. S. } +	
			F. H. W. } —	do.
1. 2.	170 ccm	alkalisch	J. S. F. H. W. } +	Hyaline Cylinder.
2. 2.	95 ccm	stark alkalisch	+	Granulirte Cylinder.
3. 2.	185 „	„ „	+ E. etwas.	do.
4. 2.	290 „	„ „	+ E. $^1/_4$ pM.	do.

Dann derselbe Befund, bis zum 8. 2., wann die Eiweissmenge zu sinken beginnt.





Datum.	Harnmenge.	Reaction a. Lackmus.	Eiweiss.	Sediment.
Am 10. 2. E. etwas. Dann sofort aber steigt die Eiweissmenge, so dass				
13. 2.	200 ccm	stark alkalisch	+ E. 1/2 pM.	Alle Arten Cylinder.

Dieser Zustand dauerte mit kleinen Abänderungen bis zum 20. 2., von wo ab die Eiweissmenge langsam zu sinken begann. Das Sinken dauerte sehr lange, so dass noch am

12. 3.	215 ccm	stark alkalisch	+ E. etwas.	Hyal. u. granul. Cylinder, Epithelien.
31. 3.	310 „	„ „	+ E. etwas.	Gran. Cylinder schwinden.
21. 4.	250 „	„ „	+	Hyal. Cylinder, Epithelien, granul. Cylinder selten.
30. 4.	300 „	„ „	+ schwach.	Hyaline Cylinder.
5. 5.	270 „	schwach alkalisch	+ „	do.
8. 5.	Der Hund auf 2 Stunden immobilisirt.			
9. 5.	Kein Harn.			
10. 5.	130 ccm	stark alkalisch	+ schwach.	—
12. 5.	185 „	alkalisch	+	Hyal. Cylinder, Epithelien.
17. 5.	265 „	stark alkalisch	+ E. 1/4 pM.	Alle Arten Cylinder.

Der Hund getötet. Der Harn aus der Harnblase enthält Eiweiss und verschiedene Cylinder.

Der mikroskopische Befund (Ass. Dr. A. Tryb): In diesem Falle kann man das eben Besprochene wiederholen, jedoch handelt es sich hier wohl meist um Epithelien, besonders der Tubuli contorti secundi ordinis und Tubuli recti, um eine massige Degeneration, sowohl als auch um Infiltration von Fett. Merkwürdiger Weise sind in diesem Falle die interstitiellen Entzündungserscheinungen nur ganz gering gesteigert.

Der mikroskopische Nierenbefund von Hunden, bei denen wir den Process ablaufen liessen, war natürlich nicht so prägnant wie bei Hunden, die auf der Höhe des Processes getödtet wurden. Der erste Hund wurde am 26. 11. 1911 immobilisirt und schon am nächsten Tage wurde Eiweiss im Urin constatirt, der im weiteren Verlaufe stark zunahm und nach 10 Tagen abzunehmen begann. Erst am 15. Tage wurde der Hund erschossen, analog dem 2. Hunde. Bei der Section beider Hunde fand Prof. Dr. R. Kimla ausgesprochene Nierenhyperämie und degenerative Nierenveränderungen. Bei den 2 übrigen Hunden, welche auf der Höhe des Processes getödtet wurden, fand Ass. Dr. A. Tryb makro- und mikroskopisch eine manifeste Nierenentzündung. (Siehe Protokoll.)

Das Ergebniss dieser Versuche beweist, dass eine blosse zweistündige Immobilisation der Thiere hinreicht, um Albuminurie und Nierenentzündung bei Hunden zu verursachen.

Der Process entwickelt sich nicht rasch, denn das erste Auftreten von Harneiweiss geschieht nach 24 Stunden oder erst am 3. Tage, verläuft durch etwa 1—2 Wochen unter Ansteigen des Harnbefundes, worauf dieser zu sinken beginnt, was auf eine allmähliche Restitution der Nierenerkrankung zu schliessen erlaubt.

Es ist nicht der Zweck dieser Arbeit gewesen, der Ursache der Nierenveränderungen nachzugehen, was wir eventuell in einer anderen Arbeit versuchen werden. Es handelte sich bloss um Lösung der Frage,



ob eine zweistündige Immobilisation des Hundes für das Thier irrelevant ist, oder ob dieselbe Schädigungen hervorrufen kann. Wie schon bemerkt, bestätigen die Resultate unsere Voraussage, die wir auf Grund der Arbeiten von Polák und anderen Autoren über die Folgen von länger dauernden Zwangslagen der Thiere fassten. Wir dürfen demnach schliessen, dass in den Erkältungsversuchen von Siegel-Lierheim nicht die Abkühlung der Füsse von den Hunden, sondern die Immobilisation nach dem Bade Ursache der constatirten Nephritis gewesen ist.

V.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Kiel
(Director: Prof. Dr. H. Lüthje).

Kohlehydratkuren und Alkalitherapie bei Diabetes mellitus; ihre Indication und Prognose.

Von

Privatdocent Dr. **Walther Weiland.**

(Mit 5 Curven im Text.)

Die Therapie des Diabetes mellitus wird beherrscht von dem Grundsatz, durch Schonung der Function der beim Kohlehydratstoffwechsel betheiligten Organe eine Erholung und Steigerung der Leistungsfähigkeit zu erzielen; causale Therapie ist bei der Unkenntniss der letzten Ursache der Erkrankung unmöglich. Die Versuche, die Wirkungen insufficienter Organe, denen nach theoretischem Ueberlegen eine Rolle im Kohlehydratstoffwechsel zukommt, durch Implantation derselben oder durch Einverleibung ihrer Extracte zu ersetzen, haben zu keinem ermuthigenden Resultat geführt, die medicamentöse Therapie hat nur vorübergehende Herabsetzung der Glykosurie gezeitigt. So bleibt als einzige, erfolgversprechende Behandlung die diätetische, die abgesehen von deletären Fällen stets eine Besserung oder ein Stationärwerden der Erkrankung mit sich bringt und in der Hand guter Therapeuten glänzende Resultate hervorbringt.

Der Anforderung einer Functionsschonung würde eine ganz kohlehydratfreie Kost am ehesten entsprechen, aber die in ihrem Gefolge auftretende Acetonurie und andere Nachtheile der einseitigen Eiweissfettnahrung brachten die Bestrebungen zu Tage, das Eiweiss zu beschränken und bestimmte Kohlehydratarten in besonderer Form der Kostanordnung zu verwenden. Nach verschiedenen anderen Anläufen hat die Haferkur nach von Noorden den ersten Platz in der Diätetik des Diabetes erobert.

Wie man durch sie dem Bedürfniss des diabetischen Organismus nach Schonung in seinem Zuckerstoffwechsel entgegenkommen konnte, ebenso hat sich die Einführung von Alkali ihre Berechtigung zur Bekämpfung der Säureintoxication des Diabetikers erworben, indem sie den Körper davor schützt, durch dauernde Neutralisation im Uebermaass gebildeter Säuren mit seinem Gewebsalkali seinen Bestand an solchem in einer mit dem Fortbestand des Lebens nicht zu vereinigenden Weise zu verringern.

Nach diesen zwei Gesichtspunkten wird man also eine rationelle Therapie des Diabetes einrichten müssen: die pathologisch-chemischen Veränderungen im Blut und Urin geben den Indikator dafür ab, ob man auf dem richtigen Wege ist. Unter genauer Berücksichtigung der quantitativen Ausscheidungsverhältnisse wird man in den meisten Fällen



eine Besserung, in einzelnen eine Heilung erzielen können, in einer Anzahl anderer aber trotz aller Bemühungen ein Fortschreiten nicht hindern.

Die im Folgenden zusammengestellten Untersuchungen an einem Material von etwa 100 Kranken sollen dem Zweck dienen, soweit wie möglich eine allgemeine Indicationsstellung für die Therapie nach den oben skizzirten Grundsätzen zu geben und die Gefahren zu kennzeichnen, die in ihr verborgen sind. Dabei wird naturgemäss eine Besprechung der Blut- und Harnentzuckerung sowie der Ausscheidungsverhältnisse von Acetonkörpern, von Ammoniak und Stickstoff in breiterem Rahmen nothwendig sein.

Methodik der klinischen Untersuchungen.

I. Kostanordnung.

Gewöhnlich gestaltete sich die Behandlung so, dass durch sofortige Entziehung der Kohlehydrate aus der Nahrung eine Entzuckerung des Urins angestrebt wurde. Trat diese ein, so erhielten die Kranken möglichst lange eine Kost, die vorwiegend aus Gemüse und Fett bestand; von Zeit zu Zeit wurden Haferperioden eingeschoben und geringe Eiweissmengen (entsprechend 100—150 g Fleisch) zugelegt.

Eine Ausnahme davon wurde in den Fällen gemacht, wo Kranke ohne Acidosis aus diagnostischen Gründen die Klinik aufsuchten; bei diesen schloss sich an die Harnentzuckerung eine Toleranzprobe durch Brotzulagen. Die spätere Behandlung wurde so geordnet, dass wöchentlich ein Gemüse- und ein strenger Tag (Nomenclatur von Noorden's) eingehalten werden musste, an den übrigen Tagen Kohlehydratzulagen gestattet wurden, die in steigenden und fallenden Mengen zwischen $^1/_2$ und $^3/_4$ der tolerirten Kohlehydratmenge wechselten. Handelt es sich um Kranke ohne Kohlehydrattoleranz, so trugen wir kein Bedenken an geeigneten Personen dasselbe therapeutisch anzuwenden, was bei stationärer Behandlung stets angeordnet wurde: Kohlehydratarme, eiweissarme Fettgemüsekost mit ausreichenden Alkalimengen, um die Reaction des Urins alkalisch zu machen.

Es sei hier darauf hingewiesen, dass auch die „erlaubten" Gemüse (nach von Noorden) Kohlehydrate in beträchtlichem Procentsatz enthalten; nach der Tabelle von Schwenkenbecher, die wir unseren Berechnungen zu Grunde legten, verhalten sich die einzelnen folgendermaassen.

Unbedingt erlaubt:		Beschränkt erlaubt:	
Grüner Kopfsalat	2,2 pCt. Kh.	Teltower Rüben	11,3 pCt. Kh.
Endiviensalat	2,6 „ „	Schwarzwurzeln	15,0 „ „
Spinat	4,4 „ „	Sellerieknollen	11,8 „ „
Gurken	2,3 „ „	Kohlrabi	8,2 „ „
Zwiebeln	10,8 „ „	Kürbis	6,5 „ „
Spargel	2,6 „ „	Grüne Erbsen	12,0 „ „
Blumenkohl	4,6 „ „	Rosenkohl	6,2 „ „
Rothkohl	5,9 „ „		
Weisskohl	4,9 „ „		
Sauerkraut	2,9 „ „		
Grüne Bohnen	6,6 „ „		



Berücksichtigt man das starke Hungergefühl des Diabetikers, so wird man zugeben, dass die zugeführte Kohlehydratmenge gar nicht so gering ist, wenn man täglich 4—5 Portionen Gemüse von mehreren 100 g giebt; so grosse Mengen erwiesen sich als nothwendig und nur bei ausdrücklich verordneten Hungertagen wurde weniger gegeben. In Abzug gebracht müssen die Kohlehydratmengen werden, die bei dem reichlichen Gehalt der Gemüse an Faserstoff und die dadurch bedingte schwerere Ausnutzbarkeit nicht zur Resorption gelangen. Man muss also, um einen Kranken zu entzuckern, Gemüse wählen, die am wenigsten Kohlehydrate enthalten und erst, wenn diese Mengen vertragen werden, darf man zu kohlehydratreicheren übergehen. Dann aber macht es keinen Unterschied, ob man z. B. eine ganze Portion des unbedingt erlaubten Rothkohls giebt, oder des nur bedingt erlaubten Rosenkohls. Im weiteren Verlauf der Erkrankung empfiehlt sich eine möglichste Abwechslung, um die Patienten vor dem immerhin leicht auftretenden Widerwillen gegen das Gemüse zu bewahren. Ausschlaggebend ist bei der Auswahl der Gemüse ferner, besonders in der Klinik, die Kostenfrage, da eine Fett-Gemüsekost den Etat erheblich belastet. Wir fanden rechnerisch, dass sich die Kosten für den einzelnen Kranken auf 4,50—5,50 M. täglich beliefen; an dieser Höhe scheitert auch zu Hause vielfach die Durchführung einer rationellen Behandlung.

Von Fett machten wir reichlich Gebrauch in der Form von Rahm und Butter; mitbestimmend waren hier die örtlichen Verhältnisse; es war bei der Abneigung der holsteinischen Bevölkerung gegen Gemüse und bei ihrer Vorliebe für grosse Mengen Fett unmöglich, dieses auf die Dauer zu beschränken.

Die tägliche Eiweisszulage zu den Gemüse-Fett-Tagen wurde in allen Fällen auf das geringste Maass beschränkt; sie bestand in Fleisch oder Eiern, bei einigen Patienten in künstlichen Eiweisspräparaten. Wir beschränkten die Eiweisszufuhr auf „ein optimales Minimum"; dies war in den einzelnen Fällen verschieden und lässt sich daher zahlenmässig nicht angeben; es ist bestimmbar als eine Zufuhr von stickstoffhaltigem Nahrungsstoff, dessen Kohlehydratcomponente genügt, um eine stärkere gefährliche Acetonkörperbildung zu verhindern, andererseits aber die Grenze der Kohlehydrattoleranz nicht überschreitet, so dass der Harn zuckerfrei bleibt. Bei einer Kost, die unter diesen Gesichtspunkten verordnet wurde, gaben wir je nach der Indication durch den Krankheitszustand, resp. die Acetonkörperausscheidung Haferperioden[1]).

II. Beobachtungen über Acetonkörperausscheidung und Methodik ihrer Bestimmung.

Die täglichen Zucker- und Acetonkörpermengen haben wir quantitativ bestimmt; im Folgenden wollen wir eine kurze Uebersicht über die von uns geübten Methoden geben, und ihre zahlenmässigen Ergebnisse besprechen.

1) Ueber die Technik der Hafertage s. Lüthje, „Die Behandlung des Diabetes mellitus" im Handbuch von Pentzoldt-Stintzing.

1. Gerhardt'sche Eisenchloridreaction.

Nur einen orientirenden Werth hat die Eisenchloridreaction auf Acetessigsäure; aus ihrem positiven oder negativen Ausfall kann man nur den einen Schluss ziehen, dass eine schwere oder leichte Störung des Kohlehydratstoffwechsels vorliegt. Irgend ein sicherer Anhaltspunkt für die Menge der ausgeschiedenen Acetonkörper lässt sich aus ihrem mehr oder weniger deutlichen Ausfall nicht gewinnen. Zwar finden sich Angaben, dass es möglich sei, sich annähernd über die Schwere der Acetonurie durch die Intensität der Färbung bei der Eisenchloridreaction zu vergewissern, doch müssen wir auf Grund unserer Beobachtungen dem widersprechen. Wir haben, als bei der Durchsicht der Tabellen und der täglich wiederholten Anstellung der Probe mit den verschiedenen Urinen uns auffiel, dass der Farbausfall der Gerhardt'schen Reaction kein Indicator für die ausgeschiedene Säuremenge sei, 45 Proben mit der Reaction angestellt und mit den gleichzeitig bestimmten quantitativen Acetonwerthen verglichen; beide Untersuchungen wurden mit Proben der 24stündigen Urinmenge unternommen; dabei zeigte sich, dass bei 0,1 täglicher Acetonmenge die Eisenchloridprobe schon positiv sein, während bei 1,67 g Tagesaceton die Probe negativ ausfallen konnte; darüber hinaus war dann die Reaction stets positiv, doch stieg die Intensität der Färbung nicht mit der Menge der täglich ausgeschiedenen Acetonkörper. Um auch dies zahlenmässig festzulegen, haben wir an 22 Tagen, die uns zur Verfügung stehenden Zuckerurine untersucht, indem wir den Farbausfall der Eisenchloridreaction je nach seiner Stärke mit +, ++, +++, ++++ bezeichneten und daneben die Acetonwerthe stellten; die Probe wurde stets mit der gleichen Menge Eisenchlorid (einige Tropfen) angestellt und der Urin war auf dasselbe specifische Gewicht gebracht. Wir lassen einige der Untersuchungsresultate in Tabellenform folgen, aus denen die oben aufgestellte Behauptung bewiesen wird:

Tabelle I.

Eisenchlorid	Aceton g	Eisenchlorid	Aceton g	Eisenchlorid	Aceton g	Eisenchlorid	Aceton g	Eisenchlorid	Aceton g
+	2,43	+	1,0	—	1,16	±	1,07	—	0,17
+	1,43	++	3,4	—	0,64	+	1,23	+	1,42
++	0,93	++	1.65	+	1,5	++	1,31	++	1,31
++	2,21	+++	0,87	++	0,5	+++	1,27	++	1,62
+++	4,15	+++	3,19	++	3,61	++++	1,19	+++	1,20
++++	3,14	—	—	+++	2,15	—	—	++++	2,0

Aceton = Gesammtaceton aus Aceton und Acetessigsäure.

Zur quantitativen Acetonbestimmung diente bei allen unseren Bestimmungen die Methode von Messinger-Huppert:

20 ccm Harn werden mit 2 ccm 50proc. Essigsäure versetzt und in einem Erlenmeyerkolben von 3/4 l mit 150 ccm Wasser in eine Vorlage, die etwa 150 ccm möglichst gekühlten Wassers enthält, etwa 25 Minuten unter guter Kühlung überdestillirt. In

diese Vorlage kommen etwa 30 ccm 33proc. Natronlauge und ein Uebersohuss von $^{1}/_{10}$ n-Jodlösung, und zwar soviel Jod, dass beim Zusatz von HCl Braunfärbung der anfänglichen gelblichen Trübung durch Freiwerden des überschüssigen, nicht zu Jodoform gebundenen Jods auftritt. Als Indicator wird nun Stärkelösung hinzugefügt und mit $^{1}/_{10}$ n-Natriumthiosulfatlösung das unverbrauchte Jod zurücktitrirt. Die Berechnung erfolgt unter Zugrundelegung der Thatsache, dass 1 ccm $^{1}/_{10}$ n-Jodlösung 0,967 mg Aceton entspricht.

Nach Embden und Schmitz ist die Methode dadurch ausgezeichnet, dass sie verschiedene Vereinfachungen der ursprünglichen Angabe aufweist, aber trotzdem genaue Resultate ergiebt. Es braucht nur eine einmalige Destillation der essigsauren Lösung vorgenommen zu werden, weil nur in geringem Maasse (auf etwa 60 ccm) eingeengt wird. Der Nachweis, dass die ganze Menge Aceton überdestillirt wird, wurde durch Controlversuche mit bekannten Acetonmengen erbracht. Einen Verlust von Aceton in dem offenen Erlenmeyerkolben vermeidet man, indem man stärkeres Schütteln verhindert und bei dem Zusatz von Natronlauge und Salzsäure nur vorsichtig umschwenkt. Etwa mit überdestillierter $C_2H_5(OH)$ übt keinen Einfluss auf die Jodbindung aus, da er in der Kälte nicht mit alkalischer Lösung reagirt.

β-Oxybuttersäure[1]).

Die verschiedenen Methoden der qualitativen und quantitativen Bestimmung der β-Oxybuttersäure haben sich so wenig in der Praxis Eingang verschaffen können, weil sie methodisch zu complicirt, in ihren Resultaten nicht einwandfrei waren und bei fortlaufenden Untersuchungen den Nachtheil hatten, dass sie zu spät fertiggestellt werden konnten, als dass ihre Resultate rechtzeitig für die Therapie hätten verwerthet werden können. Diese Unannehmlichkeiten vermeidet die folgende Methode:

200 ccm Harn werden mit etwa 180 g Ammoniumsulfat gesättigt, mit 25proc. Schwefelsäure stark angesäuert und in einem von Lind construirten Extractionsapparat extrahirt, in dem der Aether in feinster Vertheilung durch einen Rührer mit dem zu extrahirenden Material dauernd in Berührung bleibt. Dadurch wird die Extractionszeit derartig verkürzt, dass in 4—6 Stunden die linksdrehenden Substanzen vollständig in den Aether übergegangen sind. Der Aether wird verjagt, der Wasserrückstand auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt und nach mehrfachem Filtriren durch ein aschefreies Filter polarimetrisch auf seine Linksdrehung untersucht[2]).

Das Verfahren hat den Vorzug technischer Einfachheit und schneller Gewinnung der Resultate, die durch Fehlerquellen bei der Vornahme der Methode nicht beeinträchtigt werden. Wir fanden bei 113 Doppelbestimmungen stets übereinstimmende Resultate; was die Zeit anbelangt, so konnten wir bei fractionirter Destillation in 4—6 Stunden die gesammte

1) Es sei uns gestattet, die Methodik kurz zu schildern, da nach Mittheilung vieler Aerzte und Laboratorien die in der Literatur niedergelegten Angaben darüber nicht allgemein bekannt oder zugänglich sind; die ausführliche Beschreibung der Methoden und ihrer chemischen Unterlagen findet sich bei Embden-Schmitz in Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, Bd. II.

2) Eine Beschreibung der technischen Einzelheiten des Extractionsapparates liefert die Firma F. und M. Lautenschläger.



linksdrehende Substanz ausäthern, und so die Angaben von Embden durchaus bestätigen.

Auf eine Fehlerquelle macht Embden jedoch besonders aufmerksam, nämlich auf den Umstand, dass im normalen Harn linksdrehende Substanzen vorkommen, die sicher nicht β-Oxybuttersäure sind, wenn es auch nicht ausgeschlossen erscheint, dass in normalem Harn die β-Oxybuttersäure in geringen Quantitäten vorkommt. Daher werden bei geringen Mengen die Resultate unzuverlässig. Bei Diabetikerharnen fällt dieser Umstand nicht störend ins Gewicht, weil es sich dort meist um grössere Mengen handelt, doch werden die gewonnenen Werthe durch die eben angegebene Fehlerquelle vielleicht etwas zu hoch.

Ammoniak.

Die fortlaufenden NH_3-Bestimmungen wurden bei den untersuchten Fällen entweder ausgeführt nach der Methode von Schlösing, deren Resultate erst nach 72 Stunden erhalten werden können, und nach einer im Embden'schen Laboratorium gebräuchlichen, nach Nencki und Zaleski modificirten Methode, die folgendermaassen angestellt wird:

50 ccm Harn werden mit 200 ccm Wasser unter Zusatz von frisch geglühter Magnesia usta im Vacuum bei einer 40^0 nicht überschreitenden Temperatur des Heizwassers in eine Vorlage von 50 ccm $^1/_{10}$ n-H_2SO_4 überdestillirt. Dabei soll in $1^1/_2$ Stunden nicht mehr als die Hälfte Flüssigkeit übergehen; Bestimmung des NH_3 durch Titriren des Destillats mit $^1/_{10}$ n-Na(OH).

Da unsere Apparatur nicht ausreichte, stets mit denselben Methoden das Ammoniak in einer fortlaufenden Bestimmungsreihe zu untersuchen, haben wir uns in 25 Doppelbestimmungen überzeugt, dass die Differenzen zwischen den beiden Methoden nur 0,1—0,2 ccm bei der Rücktitration betrugen und dann die NH_3-Bestimmungen je nach den freien Apparaten nach der einen oder anderen Methode ausgeführt.

Zur N-Bestimmung verwandten wir das Verfahren nach Kjeldahl, und auch hier wurden etwa 100 Doppelbestimmungen vorgenommen, um die Sicherheit zu gewinnen, dass die Resultate durch Fehler des Apparates nicht beeinflusst wurden.

Für die Zuckerbestimmung endlich wurden beständig nebeneinander die polarimetrische Methode und eine modificirte Reductionsmethode von Embden verwandt; das Princip beruht auf Jodtitrirung, indem das nicht reducirte $CuSO_4$ durch Zusatz von J_2 zu Kupferjodür umgewandelt wird; das nicht gebundene J wird zurücktitrirt und giebt ein Maass für die gebrauchte Menge Cu. Die in den folgenden Tabellen angegebenen g-Zahlen sind die Gesammtzuckermengen, die durch diese letztere Methode gefunden sind. Die Ausführung der Methode ist folgende:

10 ccm Fehling I und 10 ccm Fehling II werden mit 40 ccm H_2O + 1,0 ccm der zuckerhaltigen Lösung zusammen im Erlenmeyerkolben auf dem Drahtnetz 2 Min. gekocht und dann abgekühlt. Der erkalteten Lösung werden 20 ccm 25proc. KJ.-Lösung und 20 ccm 25proc. H_2SO_4-Lösung zugesetzt und einige Cubikcentimeter Stärkelösung als Indicator; Zurücktitriren mit $^1/_{10}$ n-Natriumthiosulfatlösung.

Zahlenmässiges Verhalten der Ausscheidung der Acetonkörper und stickstoffhaltigen Bestandtheile des Harns.

Nach v. Noorden, Magnus-Levy tritt bei 0,4—0,5 täglichem Harnaceton Eisenchloridreaction auf und bei 0,8—1,0 Harnaceton ist β-Oxybuttersäure im Harn vorhanden. Wie wir im methodischen Theil ausführten, trifft diese erstere Zahlenangabe nicht sicher zu; sowohl bei



geringeren Acetonwerthen kann die Gerhardt'sche Probe positiv werden, als auch bei Tagesmengen von Aceton, die das Dreifache der von v. Noorden als obere Grenze bezeichneten Zahl erreichen, noch nicht eintreten. Ueber die untere Grenze, bei der β-Oxybuttersäure nachweisbar wird, können wir aus Gründen, die unsere Methodik betreffen, nur bedingungsweise uns äussern; wenn auch nach Magnus-Levy im normalen Harn β-Oxybuttersäure nicht vorkommt, so sind doch die Befunde von Embden-Oppenheimer, die mit der von uns verwandten Extractionsmethode arbeiteten, unter Identificirung der linksdrehenden Substanz durch Ueberführung in α-Crotonsäure, dazu angethan, die Annahme zu stützen, dass im normalen Harn eine linksdrehende Substanz vorkommt, die wenigstens zum Theil β-Oxybuttersäure ist. Wir können deshalb keine untere Grenze für das gleichzeitige Auftreten von Aceton und β-Oxybuttersäure aufstellen; um jedoch einzelne Zahlenbeispiele anzuführen, so fanden wir bei 0,16 g Harnaceton 1,13 g β-Oxybuttersäure; und ein anderes Mal 7,0 g β-Oxybuttersäure bei negativer Acetonreaction. Vielleicht liegt also doch die Grenze unterhalb der von v. Noorden angegebenen Zahlen. Es würde der zweite gefundene Werth nicht im Widerspruch stehen mit Literaturangaben, nach denen β-Oxybuttersäure ohne Aceton im Harn vereinzelt auftreten kann. Nach den Angaben der Literatur überwiegt in leichteren Fällen von Diabetes die tägliche Acetonmenge über die der β-Oxybuttersäure, die ihrerseits in schweren Fällen $^2/_3$ bis $^3/_4$ der ausgeschiedenen Acetonkörpermengen ausmacht; auch gegenüber dem Aceton der Ausathmungsluft tritt sie bei weitem in den Vordergrund. Ein eigentlicher strikter Parallelismus zwischen Aceton- und β-Oxybuttersäureausscheidung ist nicht überall vorhanden. Die höchsten Werthe nach Magnus-Levy überschreiten noch folgende Zahlen:

Tabelle II.

Tag 1910	Diät	Titrirte Zuckermenge g	Acetonkörper			N	NH_3	Natr. bic.	Kilogr. Körpergewicht	Bemerkungen
			Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybutters.					
7./8.VII.	Gemüse + 7 Eier 100 g Fleisch	182,5	+	14,69	86,98	17,56	1,6	120	47,5	Der Ausfall der Eisenchloridreaction ist mit + bezeichnet, ohne Rücksicht auf die Farbenintensität (ebenso auch in d. folgend. Tabellen).
8./9.	do.	140,25	+	11,9	63,95	12,85	1,04	120	48,1	
9./10.	200 g Gerstengrütze + 4 Eier	246,5	+	12,95	80,86	18,9	1,38	120	48,4	Eine Beschränkung d. Eiweisszufuhr ist in dieser Periode aus nicht hierher gehör. Gründen nicht durchgeführt.
10./11.	do.	235,7	+	9,4	50,1	14,5	0,7	120	48,4	
11./12.	do.	234,2	+	8,0	45,78	12,6	0,57	120	48,1	
12./13.	Gemüse + 7 Eier	169,3	+	9,6	71,9	13,2	0,67	120	48,2	Der Urin war in d. Tagesmenge alkalisch.
13./14.	do.	136,3	+	12,0	71,2	16,1	1,1	120	48,9	
14./15.	do.+100g Fleisch	80,6	+	8,76	47,9	12,6	0,9	120	47,0	
15./16.	do.+200g Fleisch	138,9	+	14,4	90,77	19,3	1,28	120	48,0	
16./17.	Gemüse + 7 Eier	131,98	+	11,83	68,36	15,05	1,1	120	48,6	
17./18.	do.	197,0	+	15,1	105,9	25,0	2,86	120	48,3	
18./19.	do.	89,6	+	13,1	90,75	15,2	1,9	120	48,7	
19./20.	200 g Hafer + 4 Eier	224,9	+	17,5	99,67	22,76	2,2	120	48,3	
20./21.	do.	225,9	+	10,6	58,9	11,97	0,8	120	48,0	

Die Ausscheidung der Acetonkörper folgte in unseren Diabetesfällen im Allgemeinen den Gesetzen, wie sie Magnus-Levy in seiner Monographie über die Acetonkörper zusammengefasst hat; nach zwei Richtungen erhielten wir bemerkenswerthes Thatsachenmaterial. Unter der Anwendung der Alkalitherapie waren in vielen dauernden Beobachtungen die täglichen Säuremengen wesentlich grösser als die gewöhnlich angegebenen Zahlen von 30—40 g β-Oxybuttersäure und wurden wochen- und monatelang vertragen, ohne dass eine wesentliche Progredienz der klinischen Erscheinungen zu beobachten gewesen wäre, andererseits waren die sehr geringen Säuremengen auffallend, die in gewissen Fällen im Coma von bis dahin unbehandelten Kranken ausgeschieden wurden (vgl. Abschnitt über Alkalibehandlung).

Ueber die tägliche N- und NH_3-Ausfuhr werden wir gelegentlich der Besprechung der Resultate unserer Therapie berichten; hier möchten wir nur auf die häufig sehr niedrigen NH_3-Werthe hinweisen, die fast den Werth von 0 erreichten, jedenfalls im Verhältniss zu den producirten Säuremengen sehr gering waren, so dass in ihrem Verhalten eine Bestätigung der Versuche von Janney liegt, der in seinen Versuchen am Gesunden und bei Ikterischen fand, dass das Harnammoniak als Neutralisationsammoniak dient und der Begriff des Restammoniaks fallen gelassen werden muss. Wenn es, wie hier beim Diabetes, gelingt, durch Ueberschwemmung des Organismus mit Alkali das NH_3 bis auf Spuren aus dem Urin zu verdrängen, so liegt darin ein weiterer Beweis für die Richtigkeit der Annahme Janney's. Dass andererseits bei nicht ausreichender medicamentöser Neutralisation die Säurewerthe einem bestimmten erhöhten NH_3-Gehalt ungefähr parallel gehen, zeigen unsere Curven in eben solcher Deutlichkeit; auch prämonitorisch fanden wir vor dem Coma entsprechend zunehmender Säureproduction ein Anschnellen der NH_3-Werthe auf 8,0 bis 9,0 g, die also nur wenig hinter den beobachteten Höchstwerthen von Magnus-Levy zurückbleiben.

Bedeutung der Blutzuckerbestimmungen für die Therapie des Diabetes mellitus.

Wir führten in grosser Zahl Blutzuckerbestimmungen aus theils zur Beurtheilung des Erfolges der Therapie, theils um andere Umstände, die den Blutzuckergehalt erhöhen, zu erkennen und dadurch die Bewerthung der gefundenen Resultate auf ein richtiges Maass einzustellen.

Die neueren Untersuchungen von Rona und Michaelis, Bang, Frank, Isaac, Lyttkens und Sandgren über die Bindung des im Blute enthaltenen Zuckers und seine Vertheilung auf Körperchen und Serum haben für die Therapie keine Bedeutung gewonnen und es fällt demgemäss nicht in den Rahmen dieser Arbeit, ihre Resultate zu verwerthen.

Bezüglich der Methode, nach der unsere eigenen Bestimmungen gemacht wurden, sei bemerkt, dass wir ausschliesslich mit der Knapp'schen Titration nach Enteiweissung des Blutes nach Schenck arbeiteten.

Die Bedeutung der Blutzuckerbestimmungen im Verlaufe eines Diabetes liegt hauptsächlich in ihrer Verwendbarkeit zur Erkennung des



Erfolges therapeutischer Maassnahmen und im gewissen Sinne auch in ihrer prognostischen Verwerthung. Wir haben auf diesen Punkt schon früher hingewiesen und im Verfolg weiterer Fälle unsere Ansicht bestätigt gefunden. Wir sehen dabei ab von den initialen Fällen, die häufiger zur Beobachtung kamen, bei denen eine Steigerung der Blutzuckerwerthe fehlen kann und bei denen also ein Einfluss der Therapie auf die Hyperglykämie nicht festzustellen ist. Leichtere Diabetesformen, die bis zu einem Jahre bestanden und die gewöhnlichen klinischen Symptome aufwiesen, zeigten vielfach eine Herabsetzung zur Norm bei zuckerfreiem Urin; der Verlauf der Erkrankung war dann, so lange die diätetischen Vorschriften eingehalten wurden, durchaus benigne. Zehn derartige Untersuchungen ergaben als Höchstwerth nach der Behandlung 0,101 pCt., als niedrigsten 0,066 pCt.; sie bewegten sich also innerhalb der von Liefmann und Stern aufgestellten Grenzen für die Normalwerthe des Blutzuckers.

Aus einer Zusammenstellung schwererer Fälle, die wir früher schon veröffentlicht haben, geht ebenfalls hervor, dass sie dieselbe Reaction auf rationelle Therapie aufweisen können und dass solche Kranke, bei denen es nicht gelingt, die Blutzuckerwerthe herabzusetzen, als prognostisch ungünstig zu beurtheilen sind. Etwas anders verhält es sich damit, ob mit der Erreichung eines bestimmten hyperglykämischen Werthes die Gefahr eines Comas bedingt wird. Die vergleichenden Zahlen der Tabelle III zeigen, dass dies durchaus nicht der Fall ist, wenn man auch zugeben muss, dass die excessiv hohen Werthe, wie sie bei Coma erhalten wurden, anscheinend nur selten während der Acidosis ohne Coma auftreten. Mit dem Ausbruch des Comas selbst braucht die Hyperglykämie nicht über die bei der Acidosis gefundenen Zahlen anzusteigen; einige Untersuchungen an Kranken mit diabetischer Gangrän, die trotz gut gelungener Entzuckerung des Blutes nach der Operation comatös wurden, zeigten jedoch, dass in diesen Fällen ein solches Ansteigen vorhanden ist; die erhaltenen Zahlen waren z. B. in einem Falle 0,109 pCt. vor der Operation, 0,541 pCt. nach der Operation mit Ausbruch des Comas.

Tabelle III.

Lfd. No.	Urin-befund	Blut-zucker pCt.	Bemerkungen	Lfd. No.	Urin-befund	Blut-zucker pCt.	Bemerkungen.
1	Sacch. + Aceton-körper +	0,275	Während der Behandlung nie comatös	1	Sacch. + Aceton-körper +	0,233	Im Coma.
2	do.	0,179	do.	2	do.	0,210	do.
3	do.	0,173		3	do.	0,192	Wiederholte comatöse Zustände bei demselben Kranken.
4	do.	0,179			do.	0,330	
5	do.	0,655			do.	0,203	
6	do.	0,174			do.	0,261	
				4	do.	0,774	Im Coma.
				5	do.	0,710	do.
				6	do.	0,281	do.
				7	do.	0,791	do.
				8	do.	0,952	do.

Diese Incongruenz steht durchaus im Einklang mit der zuerst von v. Noorden angegebenen zunehmenden Dichtung des Nierenfilters im Verlauf des Diabetes. An dieser Thatsache scheinen uns begründete Zweifel nicht mehr möglich, nachdem durch klinische und experimentelle Untersuchungen bei Nephritis eine zweifellose Beeinflussung der Nierendurchlässigkeit für Zucker durch toxische experimentelle wie auch durch klinisch beobachtete Nephritiden verschiedener Provenienz festgestellt werden konnte.

Ob die verschiedenen zur Erklärung herangezogenen Hypothesen ausreichen, möchten wir bezweifeln; eine sichere Grundlage würde erst dann geschaffen sein, wenn man experimentell einen Schwellenwerth des Blutzuckers feststellen könnte, ähnlich wie es z. B. für das Kochsalz durch die Untersuchungen von Magnus und Grünwald geschehen ist.

Sehr Vieles lässt sich anführen für eine Mitbetheiligung des Adrenalins an dem Zustandekommen dieser Erscheinung. Pollak und Waterman konnten im Thierexperiment zeigen, dass die Glykosurie beim Kaninchen nach wiederholten subcutanen Adrenalininjectionen ausbleibt, trotzdem die Blutzuckerwerthe ansteigen; der nächstliegende Grund für diese Befunde ist wohl die Annahme veränderter Ausscheidebedingungen durch die Niere, eine Zustandsänderung, die man sehr wohl durch verminderte Zuckerdurchlässigbeit erklären könnte. In klinischen Untersuchungen haben wir darauf geachtet, wie sich in Fällen von Arteriosklerose mit oder ohne Blutdrucksteigerungen, aber ohne nachweisbare nephritische Veränderungen, der Blutzucker verhält und in einigen Fällen von Diabetes Blutdruck und Hyperglykämie verglichen.

Tabelle IV.

Lfd. No.	Diagnose	Urinbefund	Blutdruck nach Riva-Rocci mm Hg	Blutzucker pCt.	Bemerkungen.
1	**Arteriosklerose**	Kein Zucker, kein Eiweiss	180	0,073	
2	do.	do.	195	0,083	
3	do.	do.	170	0,083	
4	do.	do.	155	0,092	
5	do.	do.	135	0,129	
6	do.	do.	125	0,168	
7	do.	do.	118	0,074	
8	do.	do.	155	0,118	
9	do.	do.	140	0,122	
10	do.	do.	135	0,133	
11	do.	do.	145	0,102	
12	**Arteriosklerose + Diabetes**	do.	195	0,148	
13	do.	do.	135	0,124	
14	do.	do.	165	0,145	
15	do.	do.[1]	200	0,196	1) Schwach positiver Nylander.
16	**Diabetes**	do.	150	0,073	
17	do.	do.	160	0,130	
18	do.	do.	120	0,110	
19	do.	do.	120	0,086	
20	do.	do.	105	0,129	



In fünf von elf Fällen von Arteriosklerose war also normaler Blutzuckerwerth vorhanden, in den anderen sechs eine erhebliche Steigerung ohne Glykosurie; dabei waren die Kranken mit erhöhtem Blutdruck frei von Hyperglykämie (vergl. Frank's Befunde bei essentieller Hypertonie). Die wenigen Beobachtungen an arteriosklerotischen Diabetikern ohne Glykosurie zeigen keine Werthe, die nicht durch die Stoffwechselstörung allein erklärt werden könnten, auch der Blutdruck steht in keiner erkennbaren Beziehung zur Höhe des Blutzuckerspiegels. Den Nachweis zu liefern, in wie weit bei all diesen Fällen eine Adrenalinämie eine Rolle spielt, ist aus dem Grunde unmöglich, weil die heute verfügbaren Methoden des Adrenalinnachweises im Blut — Froschpupillenmydriasis nach Ehrmann, Durchströmung des Froschschenkels nach Trendelenburg — keine sicher verwerthbaren Resultate liefern können, wie es O'Connor und R. H. Kahn besonders nachgewiesen haben. Trotzdem wird man aber die Erklärung der Nierendichtung durch Adrenalinwirkung als durchaus discutabel bezeichnen müssen, wenn auch nur im Sinne einer mit den Thatsachen nicht im Widerspruch stehenden Hypothese.

Die sonstigen Unterschiede der Blutzuckerwerthe bei verschiedenen Kranken mit anscheinend klinisch gleich schwerem Diabetes wird man wohl so erklären können, dass die Schwere der Erkrankung bei ihnen verschieden war, und den Ausfall der Blutzuckerbestimmung als einen Indicator für diese mehr oder weniger erhebliche Störung des Stoffwechsels auffassen dürfen.

Eine weitere Möglichkeit der diagnostischen Verwerthung der Hyperglykämie wäre die Bestimmung der alimentären Hyperglykämie, wie sie von Baudouin, Frank, Tachau ausgeführt worden ist. Dass eine solche beim Diabetes vorhanden ist, steht ja fest; nach Tachau kann sie doppelt so hohe Werthe zeigen wie Nüchternbestimmungen, aber quantitative Unterschiede festzustellen aus diagnostischen Gründen wird an der Schwierigkeit ihrer systematischen Durchführung scheitern; denn man wird sich scheuen, bei einem einigermaassen schwer erkrankten Diabetiker die Gefahren einer grossen Zuckerzufuhr heraufzubeschwören, ohne ein entsprechendes diagnostisches oder therapeutisches Aequivalent. Wichtiger erscheint die alimentäre Belastung zu sein für leichtere Fälle und zur Erkennung der sog. renalen Formen des Diabetes, wie es von Tachau geschehen ist. Dass solche Fälle existiren, scheint uns nicht zweifelhaft, wenn auch von Noorden sie neuerdings als „gänzlich hypothetisch" bezeichnet. Ihre Erkennung mit Hülfe der Prüfung auf alimentäre Hyperglykämie würde eine weitere Stütze für die Betheiligung des Nierengewebes beim Zustandekommen der Glykosurie ergeben.

Von sehr viel geringerem Werth scheint die Ueberzuckerung des Blutes für die Entstehung von Complicationen beim Diabetes zu sein, eine Lehre, die von Naunyn besonders nachdrücklich vertreten wird. Zwar sahen wir Neuralgien, Tuberculose beim Diabetiker erst günstig beeinflusst, wenn es gelang, den Gehalt des Blutes an Zucker auf normale Werthe herabzusetzen, aber ausschliesslich die Hyperglykämie für die complicirenden Erkrankungen beim Diabetes verantwortlich zu machen, erscheint uns zu weit gegangen. Wir sahen bei unseren Patienten



Neuralgien, Katarakt, Furunculose etc. nur selten und dann durchaus nicht bei solchen Kranken, die sehr hohe Blutzuckerwerthe hatten; andrerseits fanden wir bei Erkrankungen dieser Art ohne Diabetes nur zwei Mal eine Hyperglykämie von 0,1222 pCt. resp. 0,128 pCt.

Man wird bei der Beurtheilung dieser Verhältnisse auf die Ergebnisse des Thierexperimentes Rücksicht nehmen müssen; hier sind reine Schädigungen und vermehrte Vulnerabilität der Gewebe durch Hyperglykämie allein nicht nachgewiesen, stets kommen andere Ursachen der verminderten Resistenz hinzu. Handmann, von dem Untersuchungen in dieser Richtung zuletzt angestellt und von dem die älteren Arbeiten einer gerechtfertigten Kritik unterzogen wurden, fand, dass durch vermehrten Zuckergehalt bluthaltigen Nährbodens für Staphylokokken keine besseren Wachsthumsbedingungen geschaffen werden; ferner war vermehrter Blutzuckergehalt nicht mit einer Abnahme der baktericiden und opsonischen Kraft des Blutes verbunden, so dass Handmann zu dem Schluss kommt, locale Gewebsschädigungen und nicht die verminderten Abwehrfähigkeiten des Blutes seien die Ursache für complicirende, infectiöse Erkrankungen des Diabetikers. Man kann diese Untersuchungen, die Böhme an unserer Klinik in nicht veröffentlichten Versuchen über die Opsonine des Diabetikerblutes ebenfalls erhielt, auf die Verhältnisse bei menschlichem Diabetes übertragen und ohne Zwang in dem oben ausgesprochenen Sinne deuten.

Die Ergebnisse unserer Ausführungen über die Blutzuckerbestimmungen bei Diabetikern sind also die, dass

1. eine aussichtsreiche Therapie nur dann gewährleistet ist, wenn ihr Erfolg durch Herabgehen des Blutzuckerspiegels erkennbar ist;
2. die Hyperglykämie in keinem Falle in einem zur Schwere der Erkrankung absolut parallelen Verhältniss steht; ihre wechselnde Höhe ist aber bei klinisch anscheinend gleichen Fällen ein Indicator für die Schwere der Erkrankung. Berücksichtigen muss man bei der Bewerthung der Resultate die Nierendichtigkeit. Arteriosklerose und Hypertonie allein beeinflussen die Höhe des Blutzuckers nicht so wesentlich, dass sie diagnostische Schwierigkeiten hervorbringen könnten;
3. ihre Bedeutung für das Zustandekommen complicirender Erkrankungen wird durch andere causale Momente in den Hintergrund gedrängt, aber auch die erfolgreiche Therapie dieser Complicationen ist von der Herabsetzung der vorhandenen Hyperglykämie in grossem Maasse abhängig.

Indicationsstellung zur Hafertherapie.

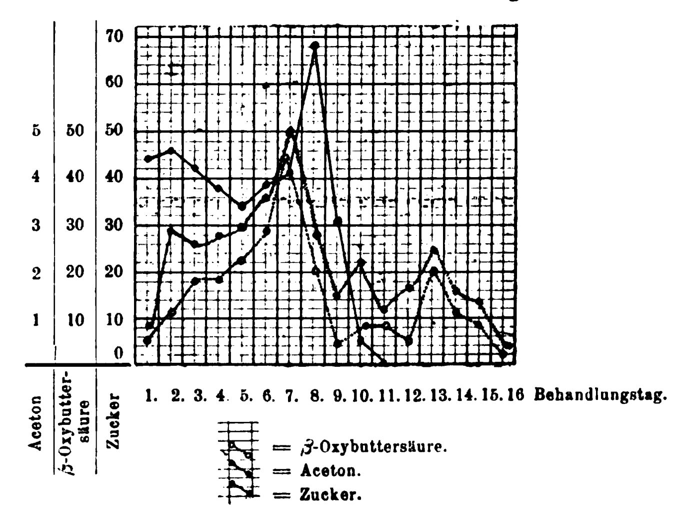
Der Uebersicht halber wollen wir an einzelnen Beispielen das Indicationsgebiet der Haferanwendung zuerst erläutern und dann die Resultate zusammenhängend besprechen.

1. Ohne Haferdarreichung gelingt es meistens durch strenge Kost oder durch Gemüsetage den Harn zu entzuckern; tritt der gewünschte Effect nicht ein, so ist eine einmalige oder wiederholte Haferperiode indicirt.



Tabelle V.

V. Seit 4 Jahren zuckerkrank; kommt zur Behandlung in die Klinik.



Zusammenfassung: Nach 7 strengen Tagen nicht zuckerfrei, steigende Acetonkörperausscheidung; am 7. Tage bei 120 g Natrium bic. ist der frisch entleerte Harn alkalisch. Trotzdem komatöse Erscheinungen.

Am 8. und 9. Behandlungstag Haferperiode; am übernächsten Tag zuckerfrei, bleibt es dauernd.

Acidosis geht zurück; am 15. Tag Eisenchloridreaction negativ; Urin mit 10 g Natrium bic. alkalisch.

Sind Kranke nicht dauernd zuckerfrei zu halten, und sinkt die Toleranz gegen Kohlehydrat im Allgemeinen, so ergiebt sich die weitere Indication, in solchen Fällen im geeigneten Moment Haferperioden zu geben. Wir sehen dabei, wie auch in dem vorhergehenden Falle, eine Besserung der Toleranz gegenüber der Haferstärke eintreten, so dass grosse Mengen ganz assimilirt werden; gleichzeitig gelingt es vielfach die Höhe der Acetonkörperausscheidung gut zu beeinflussen und als Belege für diese Indicationsstellung seien folgende Versuche angeführt (Tabelle VI).

In Fällen von Coma, über deren Behandlung wir zusammenhängend berichten wollen, hat uns der Hafer ebenfalls günstige Erfolge verschafft, doch tritt bei den verschiedenen angewandten diätetischen und medicamentösen Mitteln seine Wirkung nicht so rein hervor.

Erwähnung verdient ferner, dass dyspeptische Beschwerden, wie sie bei reiner Fleisch- oder Fett-Gemüsekost vorzukommen pflegen, gewöhnlich prompt verschwinden, wenn Hafer gegeben wird (Mohr); hat doch v. Noorden bei diesen Zuständen Diabetischer seine ersten Erfahrungen mit Hafer gemacht; man wird also diese Indication für seine Anwendung gelten lassen, natürlich unter Berücksichtigung der allgemeinen Krankheitslage.

Einige Besonderheiten, wie sie immer wieder zur Beobachtung kommen, seien hier in Einzelbeispielen aufgeführt. Man sieht nicht so selten, dass auch bei anscheinend guter Ausnutzung des Hafers am ersten Tage, an den folgenden, möglichst kohlehydratfreien Tagen ein Nachschleppen der Zuckerausfuhr eintritt, die nach ihrem Verschwinden einer gebesserten Toleranz Platz macht (Tabelle VII, VIII, IX, X).

Tabelle VI.

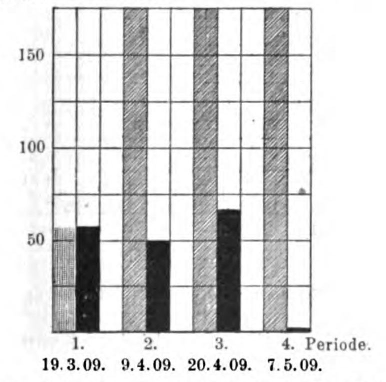
St., jugendlicher Diabetiker, erste klinische Behandlung.

Behandlungstag	Diät	Zuckerausscheidung g	Eisenchlorid	Aceton g	N g	NH_3 g	Körpergewicht kg	Bemerkungen
1.	Strenge Kost + 100 g Brot	292	+	1,4	—	4,8	57,4	
2.	„ „ + 100 g „	258	+	2,7	—	1,6	—	
3.	„ „ + 150 g „	216	+	3,6	—	4,7	—	
4.	„ „ ohne Brot .	110	+	3,0	—	4,8	58,2	
7.	„ „ „ „ .	116	+	6,3	—	5,2	—	
11.	Gemüsetag	77	+	2,8	—	—	57,2	
12.	250 g Hafer	191	+	2,8	18,0	2,9	—	
13.	250 g „	239	±	0,8	16,4	2,0	59,0	
14.	Gemüsetag	59	+	1,3	11,4	2,1	59,0	
15.	„	48	+	2,7	13,0	2,0	59,0	
22.	„	21,1	+	0,7	8,5	—	60,5	
23.	250 g Hafer	149	—	0,5	—	—	61,5	
24.	250 g „	121	—	0,3	8,7	—	60,3	
25.	Gemüsetag	13,5	±	0,3	7,7	—	60,0	Zwischen d. 25. u. 43. Behandlungst. theils zuckerfrei, theils geringe Zuckermengen; Aceton zwischen 0,1 u. 2,0 g schwankend.
43.	„	6,0	±	0,8	—	—	63,2	
44.	„	0	±	0,6	—	—	63,5	
46.	„	0	+	1,3	10,2	—	64,0	
47.	250 g Hafer	42	±	0,2	—	—	65,0	
48.	250 g „	37	±	0,3	6,4	—	63,0	
49.	Gemüsetag	0	—	0,3	—	0,7	62,0	
59.	„	0	—	1,0	—	0,9	64,0	
60.	250 g Hafer	7,5	—	0,5	—	—	64,3	
61.	250 g „	0	—	—	—	—	63,0	

Zusammenfassung: Die Behandlung dieses Kranken erfolgte, ehe die quantitativen Bestimmungen planmässig durchgeführt wurden; es ist aus der Tabelle die günstige Wirkung der wiederholten Haferperioden auf die Toleranz, Acetonkörperausscheidung und Entzuckerung zugleich ersichtlich.

Tabelle VII.

L., 32 Jahre. Erste klinische Behandlung; anfänglich geringe Acidosis, schwindet nach Haferperioden. Zunahme der Toleranz gegen Haferstärke (cf. Tabelle), während der folgenden Behandlungszeit zuckerfrei.



Zusammenfassung: Zunahme der Toleranz für Haferstärke, sodass 250 g Hafer ohne Zuckerausscheidung im Urin vertragen werden. Haferstärke primär besser ausgenutzt als Brot. (Siehe Tabelle X.)

Tabelle VIII.

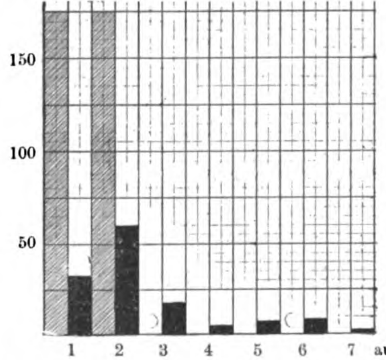
R., 30 Jahre. Krankheit zufällig vor 2 Monaten entdeckt, erste Behandlung. Schwere, im Ganzen nicht zu bessernde Form des Diabetes. Complication durch Neuritis optica und Augenhintergrundsveränderungen. Tod im Coma $2^1/_4$ Jahre nach der ersten Behandlung.

Behandlungstag	Diät	Zuckerausscheidung g	Eisenchlorid	Aceton g	N g	NH_3 g	Na. bic. g	Körpergewicht kg
1.	Strenge Kost + 100 g Brot	196,7	+	6,7	22,6	3,95	30	64,5
2.	250 g Hafer	157,6	+	3,2	17,6	3,85	30	—
3.	250 g „	138,5	+	3,5	12,3	2,85	30	—
4.	Gemüse + 3 Eier	62,5	+	3,6	10,3	1,8	30	—
5.	„ + 3 „	43,5	+	3,2	9,3	1,7	30	—
6.	„ + 4 „	32,2	+	2,9	7,1	0,5	30	70,5
7.	250 g Hafer	84,0	+	2,8	6,8	1,1	30	—
8.	250 g „	105,0	+	2,9	6,4	0,46	30	—
10.	Gemüse + 3 Eier	36,9	+	1,2	7,3	0,26	30	71,8
11.	„ + 3 „	30,6	+	2,0	9,0	0,5	30	—
12.	„ + 3 „	17,6	+	0,81	8,3	0,16	30	—
13.	„ + 3 „ + 250 g Fleisch	18,7	+	1,25	12,6	0,2	30	—
14.	„ + 3 „	34,6	+	2,17	6,9	0,4	30	—
15.	„ + 3 „	23,4	+	1,36	13,0	0,26	30	67,5
16.	250 g Hafer	42,9	neg.	0,5	18,9	0,14	30	68,5
17.	Gemüse + 3 Eier	73,8	±	1,15	9,3	0,35	30	—
18.	„ + 3 „	23,7	+	1,25	9,9	0,21	30	—

Zusammenfassung: Besserung der Toleranz gegen Haferstärke; Verminderung der Acidosis bis zum Verschwinden der Eisenchloridreaction. Gewichtszunahme von 7,3 kg.

Tabelle IX.

X. Gut beeinflussbarer Diabetes, am Anfang der Behandlung.

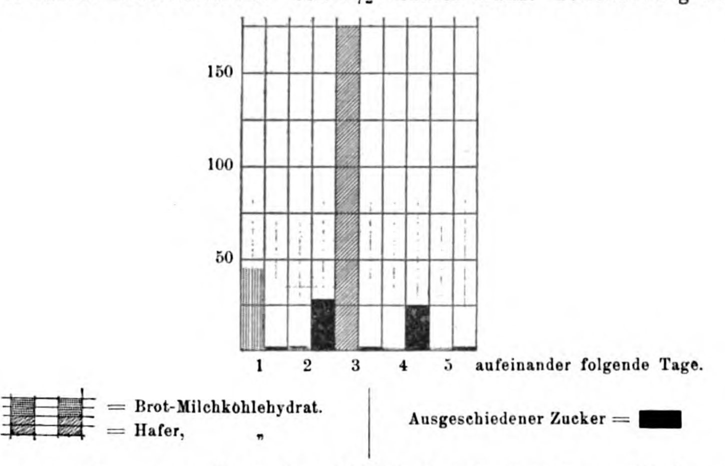


Zusammenfassung: Erst am 7. Tage nach der Haferperiode tritt Harnentzuckerung ein. Zuckerausscheidung am 2. Tage der Haferdarreichung stärker. (Siehe Tabelle X.)

Häufig mit diesem Verhalten combinirt, häufig aber auch allein tritt folgende Erscheinung auf: Während am ersten Tage der Haferperiode fast kein Zucker ausgeschieden wird, erfolgt am zweiten eine unverhältnissmässig grosse Zuckerausscheidung (vergl. Tabelle X).

Tabelle X.

S., 46 Jahre. Arteriosklerose. Seit $1^1/_2$ Monaten krank. Toleranz 50 g Weissbrot.



Zusammenfassung: Nach 45 g Kohlehydrat in Gestalt von Brot und Milch erst am übernächsten Tag Zucker im Urin bei Gemüsekost; dasselbe Verhalten und dieselbe Zuckermenge im Urin nach 175 g Haferkohlehydrat.

Ferner beobachteten wir in Fällen, die mit intermittirenden Hafercuren behandelt wurden, neben der steigenden Toleranz für die verabreichte Haferstärke eine wesentliche Verbesserung des Kohlehydratverbrennungsvermögens überhaupt. Wir wollen hier eine Tabelle langer Beobachtung beifügen; sie bringt eine wesentliche Beschränkung der Acidosis so weit, dass die Eisenchloridreaction negativ wird, und eine steigende Toleranz gegen Eiweisszucker, der in diesem Falle besonders schwer ausnutzbar sich zeigte (Tabelle XI).

Tabelle XI.

Bl., 27 Jahre alt, seit $^3/_4$ Jahren krank; ausserhalb der Klinik nie zuckerfrei. Nach einmaliger Haferperiode allmähliches Verschwinden des Zuckers aus dem Urin, bei Fleischzulage Ansteigen der Zuckerwerthe. 2. Haferperiode bessere Ausnutzung des Hafers, am übernächsten Tage Urin zuckerfrei; Eisenchloridreaction ±. 3. Haferperiode noch bessere Ausnutzung, Eisenchlorid negativ. Der Urin ist eine Zeit lang zuckerfrei, bei Fleischzulage Wiederauftreten von Zucker und grösseren Acetonmengen im Urin. Bei der nächsten Haferperiode ist am 2. Tage eine sehr starke Zuckerausscheidung vorhanden, der Urin wird aber an den nächsten Tagen zuckerfrei, die Eisenchloridreaction negativ und jetzt werden grössere Eiweissmengen entsprechend 200 g Fleisch vertragen ohne Zuckerausscheidung.

Datum	Urin, spec. Gew.	Reaction	D.	Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybuttersäure	N	NH_3	Körpergewicht	Natr. bic.	Diät	Bemerkungen.
Nach 4 strengen + 6 Gemüsetagen fast zuckerfrei.										40	Urin alkalisch	
2.-3.3.	2900/1015	a.	Nyl. ±	+	1,7	—	9,9	0,59	57,8	20	Gemüse, 2 Eier	
3.-4.	2300/1014	a.	Nyl. +	+	2,0	—	8,8	0,45	—	15	„ 2 „	
4.-5.	3260/1016	a.	83,4	+	0,9	—	5,8	0,29	—	15	250 g Hafer	
5.-6.	3175/1016	s.	84,2	±	0,7	—	6,0	0,23	—	15	250 g „	

(Fortsetzung von Tabelle XI.)

Datum	Urin, spec. Gew.	Reaction	D.	Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybuttersäure	N	NH_3	Körpergewicht	Natr. bic.	Diät	Bemerkungen
6.- 7.	2630/1015	s.	20,4	+	1,3	—	10,5	0,54	—	10	Gemüse, 2 Eier	
7.- 8.	2660/1013	s.	13,3	+	1,8	—	8,6	—	55,5	10	„ 2 „	
8.- 9.	2250/1016	s.	25,2	+	1,8	—	8,3	—	—	10	„ 2 „	
9.-10.	3220/1013	s.	41,2	+	2,8	—	9,6	0,76	—	15	„ 300 g Fleisch	!
10.-11.	3000/1022	s.	50,8	+	3,7	24,5	20,5	1,22	55,7	20	„ 300 g „	
11.-12.	2100/1023	a.	27,5	+	3,5	—	13,5	0,71	—	40	„ 2 Eier	
12.-13.	3090/1018	a.	Nyl. +	+	4,1	—	3,9	0,40	57,3	50	Gemüse	Keine Rechtsdrehung.
13.-14.	3000/1015	a.	Nyl. +	+	5,2	—	3,9	0,51	—	50	„	
14.-15.	3380/1010	a.	31,4	+	2,0	7,3	5,6	0,34	58,3	20	250 g Hafer	
15.-16.	3470/1022	a.	65,9	±	0,7	—	6,4	0,19	—	10	250 g „	
16.-17.	3920/1010	a.	66,4	±	0,6	3,2	5,8	0,27	—	10	250 g „	
17.-18.	1510/1016	a.	9,0	+	1,37	3,3	2,1	0,19	55,4	10	Gemüse	
18.-19.	2750/1013	a.	Nyl. neg.	±	1,0	4,4	6,7	0,43	—	20	„	
19.-20.	2660/1016	a.	„ „	+	1,94	7,2	8,3	0,16	57,4	30	„	
20. 3. — 26. 3. Zuckerfrei. Urin alkalisch. Gemüse.												
26.-27.	3000/1010	a.	Nyl. neg.	+	1,11	3,27	7,2	—	56,5	40	Gemüse	
27.-28.	3800/1006	a.	7,2	±	0,5	4,1	5,8	0,21	—	20	250 g Hafer	
28.-29.	2675/1012	a.	29,9	—	0,5	1,4	6,1	0,16	—	25	250 g „	
29.-30.	2175/1015	a.	18,3	±	0,7	3,5	7,6	0,19	—	10	Gemüse	
30.-31.	2550/1011	a.	7,3	±	0,6	—	7,6	—	—	10	„	
31.- 1.4.	4900/1009	a.	Nyl. neg.	±	1,0	3,5	7,1	0,22	56,7	10	„	
1. 4. — 4. 4. Zuckerfrei. Urin alkalisch. Gemüse.												
4.- 5.4.	3600/1011	a.	22,3	+	2,09	11,7	14,5	0,72	55,3	10	Gemüse + 200 g Fleisch + 4 Eier	!
5.- 6.	2800/1013	a.	10,4	+	1,5	7,6	8,5	0,46	—	30	Gemüse + 2 Eier	
6.- 7.	3450/1015	a.	—	±	0,6	5,6	6,2	0,29	—	30	„	
7.- 8.	4200/1002	a.	—	±?	0,7	4,5	5,8	0,7	56,2	5	„	
8.- 9.	2400/1011	a.	—	+	1,0	5,2	7,5	0,7	—	10	„	
9.-10.	1690/1010	a.	15,3	±?	0,5	3,0	3,3	0,22	—	10	250 g Hafer	
10.-11.	4900/1011	schw.a.	131,5	±?	1,0	5,3	7,2	0,47	—	10	250 g „	
11.-12.	2600/1013	s.	17,7	neg.	0,5	2,8	4,9	0,34	55,0	10	Gemüse	
12.-13.	2300/1009	s.	Nyl. neg.	„	0,3	2,5	4,1	0,2	—	10	„	
13. 4. — 23. 4. Zuckerfrei. Saurer Urin. Gemüse. Eisenchlorid neg.												
23.-24.	3000/1008	s.	—	neg.	0,48	1,62	6,4	—	—	0	Gemüse	
24.-25.	3600/1002	s.	—	„	0,58	3,92	7,1	—	—	0	Gemüse + 100 g Fleisch	!
25.-26.	2100/1010	s.	—	„	0,69	1,4	6,8	—	—	0	Gemüse + 100 g „	
3.- 4.5.	3800/1005	—	—	„	0,5	2,0	11,0	1,0	55,7	—	„	
4.- 5.	2900/1006	—	—	„	0,3	0,78	9,5	—	—	—	„	
5.- 6.	4100/1003	—	—	„	0,8	1,11	9,1	—	—	—	Gemüse + 2 Eier, 100 g Speck + 100 g Fleisch	!
6.- 7.	4000/1003	—	—	±	1,12	6,52	10,3	—	55	—	Gemüse, 100 g Fleisch, 2 Eier	
7.- 8.	2400/1013	—	—	±?	0,58	—	7,9	—	—	—	do.	
8.- 9.	3100/1008	—	—	—	0,6	—	11,4	—	—	—	Gemüse, 200 g Fleisch, 4 Eier	!
9.-10.	2400/1014	—	16,3	+	1,13	—	14,0	—	—	—	Gemüse, 200 g Fleisch, 4 Eier, 100 g Schinken	
10.-11.	3000/1010	—	13,0	—	0,5	—	10,7	—	—	—	Gemüse, 2 Eier	
11.-12.	1900/1010	—	—	—	0,25	—	6,9	—	—	—	„ 2 „	
12.-13.	2000/1003	s.	—	—	±	—	5,8	—	—	—	Gemüse, 2 Eier + 200 g Fleisch	
13.-14.	2200/1010	—	—	—	0,71	—	11,0	—	55,6	—	do.	



Die nächste Tabelle bezieht sich auf einen schweren Diabetiker, der einige Monate nach der Entlassung im Coma starb. Hier sehen wir unter Haferwirkung neben der steigenden Toleranz deutliche Besserung der Acetonurie und gleichzeitig die Erscheinung des Nachschleppens der Zuckerausscheidung bei relativ guter Ausnutzung der Haferstärke. In diesem Falle wollten wir den Versuch machen, zu entscheiden, ob die niedrige N-Ausscheidung, wie sie bei Hafer häufig zur Beobachtung kommt (Lampé) durch Eiweisskuppelung und Retention von N im Körper erfolgen würde, je nach der Zufuhr verschiedener Eiweisskörper. Der Versuch konnte nicht zu Ende geführt werden, da der Patient wie einige andere in derselben Lage, die Nahrungsaufnahme in dieser Form verweigerte. Guten Erfolg erzielten wir am 29. 11., wo der Patient leicht comatös wurde, tiefe Athmung hatte; bei Haferdarreichungen gingen die bedrohlichen Erscheinungen prompt zurück (Tabelle XII).

Tabelle XII.

U., 23 Jahre, seit 5 Jahren krank. Patient ist im ganzen kaum besserungsfähig, er stirbt einige Monate nach der Entlassung im Coma. Trotzdem gelingt es eine Zeit lang, ihn zuckerfrei zu machen, ja, sogar vorübergehend eine Toleranz für 50 g Brot zu erzielen. Anzeichen eines Comas werden durch eine Haferperiode prompt beseitigt, die die Eigenthümlichkeit zeigt, dass die Zuckerausscheidung erst am 2. Tage einsetzt und etwas nachschleppt; darauf wird der Urin zuckerfrei, später sind geringe Zuckermengen vorhanden, die auch durch Fleischzulage nicht verstärkt werden. Die Ammoniakwerthe sind normal, ja, sogar häufig um 0,1. Die Stickstoffwerthe bewegen sich um 6 g tägliche Ausscheidung. Der Versuch mit Glidin konnte nicht zu Ende geführt werden.

Datum	Urin, spec. Gew.	Reaction	D.	Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybuttersäure	N	NH_3	Körpergewicht	Na. bic.	Diät	Bemerkungen
-20.11.	1800/1034	s.	85,7	+	2,55	8,02	14,9	2,53	60	30	100 g Fleisch, 90 g Weissbrot	Theilmenge des Urins
-21.	3000/1032	s.	129,2	+	4,63	22,89	19,9	3,43	—	40	Gemüse, 300 g Fleisch	
-22.	3200/1030	s.	80,6	+	6,86	26,14	18,2	2,81	62	40	„ 300 g „	
-23.	4100/1030	s.	127,6	+	7,86	29,03	13,5	2,01	--	50	150 g Hafer	
-24.	3900/1033	a.	125,9	+	6,67	21,25	9,8	0,62	—	75	200 g „	
-25.	3600/1030	a.	96,0	+	5,51	21,56	9,9	0,32	61	75	100 g „	
-26.	4000/1024	a.	104,8	+	4,40	17,44	11,0	0,15	—	75	150 g „	
-27.	3000/1030	a.	48,0	+	3,20	13,89	8,7	0,10	—	75	Gemüse	
-28.	2200/1030	a.	34,5	+	3,58	19,14	9,3	0,31	60	50	„	
-29.	2400/1030	a.	32,2	+	3,72	20,25	9,5	0,58	—	40	„	
9.-30.	2400/1028	a.	24,5	+	3,45	18,31	8,5	0,38	60,5	50	200 g Hafer	tiefe Athmung
0.-1. 12.	4600/1032	a.	99,1	+	3,93	25,07	11,4	0,42	—	80	250 g „	
1.-2.	3500/1030	a.	90,6	+	1,54	3,81	6,7	0,14	—	75	Gemüse	
2.-3.	2600/1030	a.	13,0	+	0,94	5,67	6,5	0,07	—	75	„	
3.-4.	3300/1025	a.	15,4	+	2,01	8,97	6,7	0,42	—	75	„	
4.-5.	3000/1022	a.	Nyl. +	+	1,48	16,35	6,8	0,14	60	75	„	keine Rechtsdrehung beim Polarisiren
5.-6.	2400/1024	a.	Nyl. +	+	2,26	13,08	6,2	0,42	—	75	„	
6.-7.	2700/1026	a.	Nyl. +	+	2,47	14,71	6.5	0,27	—	50	„	
7.-8.	2800/1020	a.	Nyl. +	+	1,62	13,72	6,0	0,26	—	50	„	
8.-9.	2800/1018	a.	10,4	+	1,35	6,10	6,8	0,22	—	50	„	
9.-10.	2000/1018	a.	Nyl. +	+	1,46	6,54	6,5	0,14	—	50	„	
0.-11.	2500/1022	a.	13,3	+	1,35	6,80	6,5	0,15	59	50	„	
2.-13.	2300/1024	a.	17,4	+	1,91	12,53	6,7	0,20	—	50	„	

(Fortsetzung von Tabelle XII.)

Datum	Urin, spec. Gew.	Reaction	D.	Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybuttersäure	N	NH_3	Körpergewicht	Na. bic.	Diät	Bemerkungen
13.-14.	2500/1020	a.	16,2	+	2,16	9,52	7,8	0,26	—	50	Gemüse + 150 g Fleisch	
14.-15.	2600/1024	a.	25,7	+	1,96	11,33	8,6	0,44	—	50	„ + 150 g „	
15.-16.	2100/1024	a.	19,5	+	1,71	11,44	8,2	0,23	59,5	50	„ + 150 g „	
20.-21.	3000/1025	a.	Nyl. +	+	2,31	13,00	9,1	0,35	—	50	„ + 150 g „	
21.-22.	2300/1024	a.	Nyl. +	+	2,02	10,00	6,9	0,33	60	50	„ + 150 g „	
22. 12. bis 4.-5. 1. Gemüse + 150 g Fleisch; ohne wesentliche Schwankungen												
										50		
5. 1. bis 15. 1. Gemüse + 150 g Fleisch: Zuckerfrei; sonst ohne Schwankungen												
									60	50		
16.-17. 1.	2000/1024	a.	Nyl. 0	+	1,18	7,62	5,94	0,10	—	50	Gemüse	
17.-18.	3100/1020	a.	Nyl. 0	+	1,07	3,38	6,07	0,14	—	50	„	
18.-19.	3200/1018	a.	Nyl. 0	+	1,31	6,11	12,1	0,15	—	50	„ + 100 g Glidin	
19.-20.	2900/1023	a.	Nyl. ±	+	1,48	7,89	16,2	0,15	60	50	„ + 100 g „	
20.-21.	2700/1022	a.	16,17	+	1,31	5,88	17,5	0,29	—	50	„ + 100 g „	
21.-22.	2400/1032	a.	82,08	+	0,90	2,62	13,4	0,20	—	50	250 g Hafer + 100 g Glidin	
22.-23.	3100/1029	a.	77,07	±	0,81	1,67	14,6	0,28	—	50	250 g „ + 100 g „	
23.-24.	3500/1022	a.	19,81	±	1,03	4,76	23,9	0,39	60	50	Gemüse + 100 g Glidin	
24.-25.	2600/1030	a.	45,7	+	1,05	7,07	18,7	0,35	—	50	„ + 100 g „	
25.-26.	2100/1030	a.	17,7	+	1,09	3,42	10,8	0,26	—	50	„	
26.-27.	2200/1022	a.	9,75	+	1,28	4,79	8,8	0,18	60,3	50	„	
27. 1. bis 1. 2. Gemüse: Zuckerfrei										30		
2.-3. 2.	2600/1020	a.	Nyl. neg.	+	1,38	6,37	6,21	0,23	—	30	„	
3.-4.	2700/1020	a.	Nyl. ±	±	1,04	5,88	6,2	0,26	—	30	„ + 50 g Brot	
4.-5.	3000/1020	a.	15,9	+	1,20	3,27	7,6	0,36	—	30	„ + 50 g „	
5.-6.	3000/1015	a.	Nyl. neg.	±	1,00	3,27	7,3	0,34	—	30	„	
6.-7.	2900/1020	a.	10,79	±	1,23	3,94	7,3	0,30	59,5	30	„	
8. 2. bis 12. 2. Zuckerfrei. Entlassen.												

In schweren, unbeeinflussbaren Fällen zeigte sich auch, wenn die Verbrennungsfähigkeit für Haferstärke schlecht war, sogar bei wiederholten Haferperioden noch sank, dass trotzdem die Einwirkung im günstigen Sinne auf die Acetonurie unabhängig davon eintreten kann (Tabelle XIII).

Tabelle XIII.

B., 39 Jahre, nie zuckerfrei. Hafer in 3 Perioden schlechter ausgenutzt als am Anfang. Bemerkenswerth ist eine Gewichtszunahme um 10,3 kg in den ersten 6 Tagen der Behandlung, die nachher allmählich zum Anfangsgewicht zurückgeht. Die Eisenchloridreaction wird nach der ersten und dritten Haferperiode negativ, die Acetonwerthe und β-Oxybuttersäureausscheidungen gehen erheblich herunter. Die NH_3-Zahlen sind normal. Während der ganzen Behandlung war der Patient körperlich wohlauf und ohne Störungen des Allgemeinbefindens.



Datum	Urin, spec. Gew.	Reaction	D.	Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybuttersäure	N	NH_3	Körpergewicht	Na. bic.	Diät	Bemerkungen
25.-26. 7.	1000/1044	s.	72,9	+	0,51	3,27	8,51	—	69,0	—	Strenge Kost	Theilmenge des Urins
26.-27.	1900/1030	a.	58,5	+	2,84	18,60	16,30	0,67	71,5	50	Gemüse + 100 g Fleisch	
27.-28.	1900/1030	a.	42,3	+	2,87	18,60	17,30	0,40	75,0	50	„ + 100 g „	
28.-29.	2600/1022	a.	41.6	+	2,42	14,10	14,70	0,20	77,3	50	„ + 100 g „	
29.-30.	1700/1030	a.	22,8	±	0,20	17,60	9,60	0,09	78,3	50	„ ohne Fleisch	
30.-31.	2350/1030	a.	21,8	+	0,50	10,20	22,10	0,20	79,3	50	„ „ „	10,3 kg Gewichtszunahme
31.-1. 8.	4000/1022	a.	62,2	—	0,70	5,40	7,52	0,29	78,0	50	250 g Hafer	
1.-2.	4050/1020	a.	87,3	—	±	2,10	8,51	—	79,4	50	250 g „	
2.-3.	3300/1020	a.	43,3	—	0,73	5,80	9,24	—	74,6	30	Gemüse	
3.-4.	3700/1018	a.	26,2	+	1,00	—	6,77	—	74,3	30	„	
4.-5.	4450/1020	a.	44,1	+	1,56	—	—	—	73,7	20	„ + 100 g Fleisch	
5.-6.	3200/1022	a.	65,5	+	1,95	—	—	—	72,3	30	„ + 100 g „	
6.-7.	3100/1022	a.	37,7	+	1,73	—	—	—	—	30	„ ohne Fleisch	
7.-8.	3200/1020	s.	35,8	+	2,54	—	—	—	—	30	„ „ „	
8.-9.	3200/1020	a.	40,9	+	2,40	—	—	—	—	40	„ „ „	
9.-10.	3000/1020	a.	33,6	+	2,65	—	—	—	—	40	„ „ „	
10.-11.	4400/1022	a.	105,9	+	2,38	—	—	—	—	40	250 g Hafer	
11.-12.	4300/1020	a.	128,7	+	1,44	—	—	—	—	40	250 g „	
12.-13.	3700/1020	a.	44,2	+	1,38	—	—	—	—	30	Gemüse ohne Fleisch	
13.-14.	2400/1024	a	32,2	+	0,59	—	—	—	—	40	„ „ „	
14.-15.	3500/1022	a.	49,2	+	2,46	—	—	—	—	40	„ „ „	
15.-16.	3600/1020	a.	42,7	+	2,16	—	—	—	—	40	„ „ „	
16.-17. bis 26.-27. Gemüse mit 150 g Fleisch, ohne Besonderheiten 30 g Na. bic. durchschnittl.												
26.-27. 8. bis 7.-8. 9. Gemüse mit 150 g Fleisch, ohne Besonderheiten												
7.-8. 9.	2000/1030	a.	71,4	+	1,77	7,60	11,90	0,20	—	30	Gemüse ohne Fleisch	
8.-9.	3000/1030	a.	13,9	+	2,68	16,30	18,90	0,33	—	30	„ + 150 g Fleisch	
9.-10.	3000/1030	a.	105,5	+	3,24	17,90	19,00	0,60	—	30	„ + 150 g „	
10.-11.	3400/1022	a.	93,5	+	2,35	16,20	13,00	0,37	69,7	30	175 g Hafer	
11.-12.	3000/1025	a.	100,6	+	1,34	7,60	9,00	0,51	—	30	200 g „	
12.-13.	1900/1030	a.	29,8	+	1,65	6,20	12,20	0,52	—	30	Gemüse ohne Fleisch	
13.-14.	3800/1012	a.	19,0	+	1,35	7,20	10,70	0,26	—	30	„ „ „	
14.-15.	4000/1012	a.	17,4	—	0.96	4,30	9,70	0,27	—	30	„ „ „	Eisenchlorid neg., ganz geringe β-Oxybuttersäurew.
15.-16.	3800/1018	a.	20,2	—	1,04	4,14	12,40	0,23	—	30	„ „ „	
16.-17.	3800/1012	a.	20,2	—	0,89	4,14	10,30	0,26	69,6	30	„ „ „	

Ein ähnlicher Versuch, betreffend die N-Ausscheidung bei Zulage verschiedener Eiweisskörper in Gemüse- und Haferperioden ist in der folgenden Tabelle beschrieben; ausserdem zeigt sie die schlechte Ausnutzung des Weizenmehls (s. umstehende Tabelle XIV).

Tabelle XIV.

D. Im Anschluss an ein schweres Trauma vor 9 Jahren Auftreten des Diabetes. Pat. ist nicht besserungsfähig, wird nie zuckerfrei; mittlere Säurewerthe, bei alkalischem Urin normale NH_3-Werthe. Die Eisenchloridreaction wird vorübergehend fast negativ. Eine erste Haferperiode zeigt ein Absinken der Acetonkörperwerthe; Weissbrot wird schlechter vertragen, so dass weitere Haferperioden ein Sinken der Toleranz erkennen lassen und einen völlig negativen Erfolg in Bezug auf die Acetonkörperausscheidung. Während der ganzen Zeit der Beobachtung fühlte sich Pat., abgesehen von depressiven Zuständen, im Ganzen sehr wohl, und comatöse Erscheinungen traten nie auf.



Datum	Menge	spec. Gew.	Reaktion	D. titr.	Aceton	β-Oxybutter-säure	N	NH_3	Eisenchlorid	Diät	Natr. bic.	Bemerkungen
2.-3. 11.	3100	1032	sauer	223,0	6,5	—	15,3	1,25	+	Gemischte Kost	—	
3.-4.	1300	1040	„	66,5	0,6	—	14,9	1,0	+	Strenge Diät	—	
4.-5.	1600	1032	„	50,8	1,5	12,2	17,8	1,3	+	„ „	—	
5.-6.	1900	1030	„	66,8	1,9	10,3	17,9	2,1	+	„ „	—	
6.-7.	2000	1030	„	58,4	3,4	19,6	16,6	2,2	+	„ „	15	
7. 8.	2200	1032	„	71,7	3,2	16,7	17,4	2,5	+	„ „	15	
8.-9.	3300	1030	„	121,9	3,2	—	20,1	2,4	+	„ „	28	
9.-10.	2000	1030	alkalisch	50,3	2,7	—	13,8	1,2	+	Gemüse	30	
10.-11.	2400	1030	„	59,6	2,9	—	15,0	0,7	+	„	30	
11.-12.	2100	1025	„	29,5	2,0	—	9,2	0,2	+	„	30	
12.-13.	2100	1015	„	18,4	0,9	—	5,9	0,2	+	„	30	
13.-14.	2200	1020	„	13,6	1,5	—	8,9	0,1	+	„	30	
14.-15.	2600	1020	„	13,8	1,9	—	8,5	0,4	+	„	30	
15.-16.	2100	1035	„	34,2	2,9	14,8	7,7	0,3	+	„	30	
16.-17.	2000	1030	„	74,8	1,5	7,6	5,4	0,14	+	250 g Hafer	30	
17.-18.	2500	1032	„	107,8	0,8	4,0	4,7	0,14	+	250 g „	30	
18.-19.	2000	1030	„	38,0	0,9	14,8	6,8	0,14	+	Gemüse	30	
19.-20.	2800	1028	„	39,8	1,9	12,4	10,7	0,25	+	„	30	
20.-21.	2600	1028	„	31,6	0,9	4,2	12,0	0,18	+	Strenge Diät, 100 g Fleisch	30	
21.-22.	2300	1022	„	29,5	1,0	5,9	9,7	0,34	+	Gemüse	30	
22.-23.	2000	1030	„	37,1	2,1	11,9	7,1	0,26	+	„	30	
23.-24.	2500	1030	„	98,9	1,0	6,1	7,6	0,2	+	220 g Weissbrot	30	
24.-25.	2100	1030	„	103,5	0,7	3,4	5,1	0,16	+	220 g „	30	
25.-26.	2600	1030	„	67,3	1,0	4,2	10,3	0,28	+	Gemüse	30	
26.-27.	2400	1030	„	70,0	1,6	9,1	11,4	0,25	+	„	30	
27.-28.	2600	1025	angesäuert	51,8	2,3	14,1	13,0	0,51	+	„	30	
28.-29.	3000	1030	alkalisch	57,0	3,7	22,8	12,6	0,65	+	„	30	
29.-30.	2200	1030	angesäuert	49,0	2,3	14,3	11,3	0,76	+	„	30	
30.11.-1.12.	3000	1032	„	93,3	1,2	3,27	10,6	0,39	+	150 g Hafer	30	
1.-2.	4000	1020	„	76,0	0,7	—	7,2	0,35	0	200 g „	30	
2.-3.	2000	1028	„	40,5	1,5	6,5	7,6	0,47	+	Gemüse	30	
3.-4.	3600	1024	„	70,0	2,2	12,7	13,5	0,54	+	„	30	
Bis 23. 12. Gemüse.												
23.-24.	3000	1030	„	78,6	3,8	24,5	12,6	1,2	+	Gemüse	30	
24.-25.	3600	1030	„	93,2	4,4	25,4	16,2	1,6	+	„	30	
25.-26.	2600	1030	„	74,0	3,7	21,3	12,7	1,0	+	„	30	
26.-27.	4000	1032	„	195,1	3,6	19,6	16,1	0,3	+	250 g Hafer	30	
27.-28.	4000	1035	„	220,1	1,9	8,7	10,6	0,22	+	200 g „	30	
28.-29.	2800	1030	„	65,9	3,0	18,3	10,4	0,27	+	Gemüse	30	
29.-30.	2300	1031	„	51,2	2,0	12,5	12,4	0,99	+	„	30	
Bis 14. 1. 1910 Gemüse, abwechselnd + 100 g Fleisch oder 100 g Speck.												
14.-15.	3200	1022	angesäuert	34,7	1,2	6,9	7,8	0,13	+	Gemüse + 20 g Glutenbrot	50	
15.-16.	3500	1018	„	31,8	1,15	3,8	7,8	0,12	±	„ + 20 g „	50	
16.-17.	3300	1024	„	23,5	1,6	8,9	8,9	0,11	+	„ + 20 g „	50	
17.-18.	3300	1022	„	39,1	1,2	5,3	16,1	0,18	+	„ + 100 g Glidin	50	
18.-19.	2600	1024	„	18,5	1,4	9,9	9,4	0,1	+	„ + 100 g „	50	
19.-20.	3300	1030	„	132,1	1,5	8,9	12,6	—	+	250 g Hafer, 100 g Glidin	50	Oedeme d. Beine.
20.-21.	3600	1032	„	128,5	1,2	3,9	14,9	0,34	+	200 g „ 100 g „	50	
21.-22.	4000	1032	„	138,1	1,4	4,3	17,3	0,44	+	200 g „ 100 g „	50	
22.-23.	4000	1030	„	139,4	1,8	7,6	18,1	0,25	+	200 g „ 100 g „	50	



(Fortsetzung von Tabelle XIV.)

Datum	Menge	spec. Gew.	Reaktion	D. titr.	Aceton	β-Oxybutter-säure	N	NH_3	Eisenchlorid	Diät	Natr. bic.	Bemerkungen
23.-24. 1.	3500	1031	angesäuert	69,7	1,8	7,6	24,4	0,29	+	Gemüse + 100 g Glidin	50	Mattigkeit, Rückenschmerzen
24.-25.	4000	1032	„	55,0	1,6	8,7	20,3	0,3	+	„ + 100 g „	50	
25.-26.	3400	1030	„	33,7	1,4	5,5	11,6	0,21	±	Gemüse	50	
26.-27.	4000	1020	„	37,2	2,1	12,9	9,6	0,16	+	„	50	
27.-28.	3400	1020	„	24,2	1,6	9,2	7,9	0,16	+	„	50	
Bis 19. 2. Gemüse, dann + 76 g Plasmon.												
23.-24.	2500	1020	angesäuert	82,3	1,0	4,0	13,0	0,7	±	Gemüse + 76 g Plasmon	30	
24.-25.	3000	1028	„	83,4	3,1	9,8	13,4	—	+	„ + 76 g „	30	
25.-26.	3500	1028	„	104,4	0,9	3,8	17,3	—	±	Gemüse	30	
26.-27.	2600	1030	„	81,8	1,1	4,2	12,6	—	±	„	30	
27.-28.	4100	1028	„	189,4	1,0	4,4	11,9	—	±	200 g Hafer, 76 g Plasmon	30	
28.-29.	4200	1032	„	228,3	1,4	4,6	16,2	—	±	200 g „ 76 g „	30	

Ein weiterer Fall, der Weizenstärke schlechter ausnutzte, ist folgender, der aber auch gegenüber dem Hafer sich refractär verhielt. Hier trat bei subjectivem Wohlbefinden eine Gewöhnung an hohe Acetonkörperausscheidungen ein (Tabelle XV).

Tabelle XV.

F., 29 Jahre, seit $1^1/_2$ Jahre krank; Patient ist sehr reizbar, am Ende des Klinikaufenthaltes hat sich trotz unbeeinflusster Erkrankung sein psychischer Zustand und auch das körperliche Wohlbefinden erheblich gebessert. Die Tabelle zeigt eine bessere Ausnutzung der Haferstärke und einen günstigeren Einfluss derselben auf die Acetonurie als andere Kohlehydratsorten.

Datum	Urin, spec. Gew.	Reaction	D.	Fettgehalt	Aceton	β-Oxybutter-säure	N	NH_3	Körpergewicht	Na. bic.	Diät
19.-20. 2.	1040/1015	alk.	77,4	+	2,48	11,06	12,25	0,79	61,5	30	Gemüse + 100 g Fleisch + 500 g Milch
20.-21.	1900/1035	„	64,3	+	3,67	21,50	15,70	1,40	61,5	30	„ + 100 g „
21.-22.	2550/1030	„	66,8	+	4.58	25,00	18,10	1,47	62,2	30	„ + 100 g „
22.-23.	2150/1030	sauer	47,9	+	4,66	28,10	12,90	1,67	63,5	30	„ + 100 g „
23.-24.	2300/1025	neutr.	43,7	+	5,00	25,00	12,10	2,24	64,0	70	„ + 100 g „
24.-25.	3800/1022	alk.	43,8	+	7,10	41,40	12,70	1,60	63,0	100	„ + 100 g „
25.-26.	4500/1024	„	36,4	+	8,10	41,60	12,30	0,60	63,0	100	„ + 100 g „
26.-27.	4210/1021	„	10,7	+	6,60	36,70	10,10	0,54	63,8	100	„ + 100 g „
27.-28.	3600/1025	„	25,6	+	6,16	31,30	8,60	0,47	64,2	100	„ ohne „
28.-1. 3.	5200/1024	„	Nyl. neg.	+	9,62	39,60	14,40	0,78	65,0	100	250 g Hafer
1.-2.	4400/1023	„	57,7	+	4,59	14,39	7,80	0,18	63,8	100	250 g „
2.-3.	3450/1024	„	90,4	+	3,15	11,28	6,45	0,28	63,6	100	Gemüse
3.-4.	3200/1022	„	31,7	+	3,10	15,60	7,60	0,32	64,0	70	„
4.-5.	3600/1022	„	23,4	+	4,59	9,79	8,90	1,44	63,0	70	„
5.-6.	3600/1020	„	16,8	+	3,94	19,60	8,00	0,47	64,0	70	„
6.-7.	3100/1020	„	Pol. 0	+	4,48	21,95	7,60	0,45	63,4	50	„
7.-8.	4000/1015	„	23,9	+	3,58	8,72	9,00	0,50	63,1	30	„
8.-9.	2800/1012	„	19,1	+	1,81	7,62	6,89	0,60	—	30	„
9.-10.	3300/1020	„	20,4	+	2,13	12,57	8,32	0,62	—	30	„



(Fortsetzung von Tabelle XV.)

Datum	Urin, spec. Gew.	Reaction	D.	Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybuttersäure	N	NH_3	Körpergewicht	Na. bic.	Diät
10.-11.	2400/1020	alk.	18,8	+	2,41	12,40	7,30	0,57	62,3	30	Gemüse
11.-12.	3700/1015	"	26,2	+	2,29	?	12,70	0,50	—	20	" + 150 g Fleisch
12.-13.	3000/1014	"	24,3	+	2,50	9,80	13,50	0,40	—	20	" + 150 g "
13.-14.	3250/1020	"	34,2	+	2,19	8,80	15,20	0,90	61,4	20	300 g Brot
14.-15.	3000/1022	"	128,4	+	1,72	4,90	13,10	0,96	—	—	300 g "
15.-16.	2800/1040	"	173,6	+	1,78	9,16	10,50	0,74	—	—	Gemüse
16.-17.	2300/1030	"	64,0	+	2,15	11,27	14,00	0,48	—	30	"
17.-18.	3400/1020	"	39,2	+	2,29	9,25	11,80	1,08	—	30	" + 150 g Fleisch
18.-19.	3500/1021	"	44,4	+	3,24	6,68	15,50	2,02	—	40	" + 150 g "
19.-20.	4450/1021	"	55,6	+	3,43	16,90	18,60	1,13	61,0	40	" + 150 g "
20.-21.	3650/1022	"	51,3	+	4,09	21,80	15,20	0,81	—	40	" + 20 g Glutenbrot
21.-22.	3500/1022	"	50,4	+	4,27	20,90	14,30	0,74	—	40	" ohne "
22.-23.	3200/1021	"	40,9	+	3,44	17,40	11,60	0,70	—	40	"
23.-24.	3000/1020	"	23,31	+	3,00	9,80	9,30	0.47	60,9	40	250 g Hafer
24.-25.	4300/1025	"	131,02	+	3,40	16,30	12,60	0,72	60,2	40	250 g "
25.-26.	5250/1020	"	159,9	+	3,00	11,40	13,60	0,50	61,6	40	Gemüse
26.-27.	3000/1024	"	49,8	+	3,15	17,90	13,10	0,60	—	40	" + 150 g Fleisch
1.-2. 4.	3900/1022	"	66,1	+	6,37	26,50	18,40	1,55	—	40	200 g Hafer
2.-3.	4900/1026	"	141,6	+	4,87	21,10	19,70	1,18	—	40	200 g "
3.-4.	4500/1024	"	123,7	+	3,91	12,20	10,50	0,80	—	40	Gemüse
4.-5.	3300/1025	"	46,4	+	3,00	12,20	13,10	0,50	—	50	"
5.-6.	4000/1024	"	65,2	+	4,96	13,00	15,50	0,91	—	50	"
6.-7.	2650/1025	"	44,9	+	3,80	17,30	12,20	0,80	61,3	50	"
7.-8.	3000/1025	"	54,7	+	3,55	13,08	13,10	0,70	—	50	" + 850 g Kartoffeln + 20 g Glutenbrot
8.-9.	4700/1025	"	135.8	+	4,18	?	14,70	1,00	—	50	" + 20 g Glutenbrot
9.-10.	4000/1024	"	87,5	+	6,48	32,70	16,90	0,80	—	50	" + 250 g Fleisch + 20 g Glutenbrot
10.-11.	4350/1020	"	109,5	+	6,35	30,70	22,50	0,95	—	30	" + 100 g Speck
11.-12.	3550/1025	"	81;3	+	5,50	24,10	20,60	1,27	—	30	" + 100 g "
12.-13.	2400/1025	"	55.0	+	4,30	18,30	15,50	1,03	—	60	" + 150 g Fleisch + 20 g Glutenbrot
13.-14.	2400/1030	"	62,9	+	4,40	26,10	15,10	2,55	—	100	250 g Hafer
14.-15.	4700/1025	"	124,6	+	7,65	25,60	17,70	1,60	—	100	210 g "
15.-16.	4000/1024	"	100,0	+	3,97	27,30	12,30	1,40	—	100	Gemüse
16.-17.	3650/1024	"	65,4	+	8,72	41,70	12,90	0,62	60,0	100	"
17.-18.	3650/1025	"	54,9	+	6,95	45,30	12,80	0,31	—	100	"
18.-19.	2700/1030	"	43,2	+	5,14	22,00	12,30	0,64	—	100	"
23.-24.	2250/1030	"	25,2	+	4,26	26,90	11,10	0,31	—	100	" + 20 g Glutenbrot
24.-25.	2700/1022	"	32,9	+	5,78	41,20	13,20	0,77	—	100	150 g Hafer
25.-26.	3200/1030	"	116,2	+	4,72	29,60	11,50	1,04	60,0	70	150 g "
26.-27.	3600/1030	"	112,7	+	4,55	25,40	8,20	0,40	—	50	Gemüse
27.-28.	3100/1030	sauer	59,8	+	5,38	33,70	12,00	0,93	—	70	"
28.-29.	3100/1026	"	63,7	+	5,95	35,40	13,30	1,31	—	50	"
29.-30.	3200/1028	"	63,7	+	6,06	34,80	13,40	0,73	—	70	" + 50 g Brot
30.-1. 5.	4500/1025	"	98,5	+	6,63	36,70	17,50	0,66	—	50	" + 50 g "
1.-2.	3300/1030	alk.	100,6	+	5,67	30,50	6,90	0,65	60,0	50	" + 50 g "
2.-3.	3000/1030	"	87,6	+	4,80	27,70	14,10	0,49	—	50	" + 50 g "
3.-4.	5000/1030	"	173,5	+	7,30	38,10	21,10	1,34	—	50	"
4.-5.	3300/1030	"	84,4	+	5,20	32,30	17,30	0,96	—	50	"
5.-6.	2950/1030	"	61,6	+	5,70	28,90	14,30	0,80	60,0	50	"
6.-7.	2800/1020	"	61,2	+	4,70	30,50	12,40	0,59	—	50	" + 100 g Fisch

Auch der nächstfolgende Kranke war nicht besserungsfähig; er zeigt eine bessere Ausnutzung der Haferstärke als anderer Stärkearten. Bei Haferzufuhr gelang es, das Coma zu coupiren, später erlag er der Säureintoxication (Tabelle (XVI).

Tabelle XVI.

M., 34 Jahre alt. Seit einem Jahre krank; die Tabelle zeigt den Verlauf der Erkrankung bis zum Exitus. Hafer wird besser vertragen als Weissbrot. Unter Haferzufuhr bessern sich mehrfach comatöse Erscheinungen; gegen Ende werden Kartoffeltage schlechter vertragen als Hafer. Pat. wird comatös; alkalische Reaction des Urins ist nicht zu erzielen, weil Pat. nicht genug Natron nimmt; in tiefem Coma tritt der Exitus ein.

Datum	Urin, spec. Gew.	Reaction	D.	Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybuttersäure	NH_3	N	Körpergewicht	Natr. bic.	Diät	Bemerkungen
17.-18. 8.	2800/1030	—	176,4	+	2,1	—	3,0	10,6	—	30	Gemischte Kost	
18.-19.	1500/1032	—	61,5	+	1,8	—	—	11,4	—	30	Gemüse	
19.-20.	1800/1030	—	50,6	+	1,6	—	2,8	10,6	—	30	„	
20.-21.	2100/1025	—	13,4	+	2,9	—	2,5	10,6	—	30	„	
21.-22.	2400/1020	—	24,4	+	3,3	—	2,6	10,4	—	30	250 g Hafer	
22.-23.	3200/1020	sauer	119,1	+	2,0	—	2,0	8,2	—	30	„	
23.-24.	2300/1030	—	127,3	+	1,2	—	2,0	6,8	—	30	Gemüse	
24.-25.	1700/1024	sauer	30,4	+	1,4	—	3,1	8,0	—	30	„	
25.-26.	2500/1020	„	37,6	+	2,0	—	2,2	10,7	—	30	„	
26.-27.	2700/1020	„	34,5	+	2,2	—	2,2	10,2	—	30	Gemüse + 100 g Speck	
27.-28.	2700/1013	„	29,3	+	1,9	—	2,1	9,0	—	30	„ + 100 g „	
28.-29.	2400/1016	„	28,4	+	2,2	—	2,5	9,3	—	30	„ + 100 g „	
29.-30.	3100/1022	„	121,2	+	1,7	—	2,5	12,2	—	30	250 g Hafer	
30.-31.	2600/1030	„	125,9	+	2,9	—	1,9	9,1	—	30	250 g „	
31. 8.-1. 9.	3140/1022	„	147,0	+	2,8	—	2,5	9,0	—	30	250 g „	
1.-2.	2500/1025	„	67.9	+	3,5	—	3,4	10,7	—	30	Gemüse	
2.-3.	2400/1020	„	47,0	+	4,0	—	3,9	10,9	—	30	„	
3.-4.	2250/1019	„	58,2	+	2,7	—	4,5	12,1	—	30	„	
12.-13. 9.	2000/1023	„	80,7	+	3,5	21,8	4,9	13.2	—	40	Hafer, Gemüse	Pleuritis, Bronchitis.
13.-14.	1980/1030	„	62,2	+	3,6	12,9	4,1	15,2	—	40	Gemüse, 1 Ei	
14.-15.	2000/1022	„	55,9	+	3,3	19,6	3,7	14,6	—	30	„ 3 Eier	
15.-16.	1900/1025	„	38,8	+	2,8	20,1	3,7	13,9	—	30	„ 3 „	
16.-17.	2000/1022	„	38,0	+	1,9	11,9	3,2	13,2	—	30	„ 3 „	
17.-18.	2900/1022	„	47,3	+	3,6	20,9	3,8	14,8	—	30	„ 3 „	
28.-29.11.	3000/1022	„	62,7	+	3,4	31,0	4,2	11,4	—	30	„ 3 „	
29.-30.	4000/1028	„	204,8	+	4,6	39,2	4,6	11,6	—	30	270 g Feinbrot	
30.11.-1.12.	3700/1032	„	229,5	+	3,3	30,2	5,0	11,5	—	30	270 g „	
1.-2.	2800/1026	„	88,0	+	4,6	—	6,0	13,9	—	50	Gemüse, 3 Eier	
2.-3.	2000/1026	„	72,5	+	3,2	19,4	4.9	12,9	—	50	„ 3 „	
3.-4.	3200/1025	„	80,6	+	6,1	34,8	6,9	20,1	—	50	Gemüse, 3 Eier	
4.-5.	3500/1020	„	82,4	+	5,1	43,8	6,5	17,1	—	50	„ 3 „	
5.-6.	4000/1026		104,8	+	5,6	43,6	6,6	17,4	—	50	Gemüse, 200 g Speck, 50 g Hafer	
6.-7.	3100/1026	„	95,4	+	5,4	30,4	5,1	16,0	—	50	„ 200 g Speck, 500 g Milch, 50 g Hafer	
7.-8.	3700/1024	„	113.9	+	6,3	32,2	7,2	19,1	—	50	„ 30 g Luftbrot	
8.-9.	3400/1026	„	146,0	+	3,6	29,2	6,2	17,0	—	100	„ 30 g Zucker	Tiefe Athmung

(Fortsetzung von Tabelle XVI.)

Datum	Urin, spec. Gew.	Reaction	D.	Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybuttersäure	NH_3	N	Körpergewicht	Natr. bic.	Diät	Bemerkungen
9.-10. 12.	2100/1029	sauer	94,9	+	2,6	16,0	3,0	10,0	—	100	100 g Hafer, 100 g Fleisch 2 Eier	Erholt sich
10.-11.	3100/1027	"	111,6	+	4,2	27,0	3,6	15,8	—	70	80 g Hafer, 3 Eier, 200 g Fleisch	
11.-12.	2600/1025	"	88,0	+	3,1	21,2	3,5	15,3	—	100	50 g " 3 Eier, 150 g Fleisch	
12.-13.	2900/1026	schw. s.	102,0	+	3,0	18,9	3,7	15,8	—	70	50 g " 3 Eier, 150 g Fleisch	
25.-26. 1.	2600/1024	sauer	67,3	+	3,9	26,9	4,5	11,4	50,8	50	Gemüse, 2 Eier	
26.-27.	3500/1026	"	119,7	+	3,9	30,5	5,7	17,8	—	50	" 2 "	
27.-28.	3850/1029	neutral	121,1	+	4,7	35,6	5,6	17,4	—	50	" 2 "	
28.-29.	4400/1029	"	162,5	+	4,4	35,9	5,8	15,0	—	100	250 g Hafer, Gemüse	
29.-30.	4500/1021	"	111,8	+	5,6	41,6	5,8	14,8	—	80	150 g " "	Coma!
30.-31.	4500/1021	alkal.	89,6	+	5,3	39,2	5,9	14,2	51,0	100 10 30	per os, " clysma, " venam 2 Eier, Gemüse	"
31.1.-1.2.	5400/1026	neutral	239,7	+	9,5	55,9	4,1	10,1	51,0	130	240 g Hafer, 120 g Zwieback, 100 g Semmel, 50 g Zucker	"
1.-2.	3400/1024	alkal.	102,5	+	6,5	46,3	3,3	10,5	53,3	130	Gemüse, 70 g Hafer	Erholt sich
2.-3.	3500/1024	"	85,8	+	8,7	58,1	3,0	11,0	53,8	130	" 70 g "	
3.-4.	2700/1025	"	78,0	+	6,4	29,4	6,1	8,9	55,0	130	" 70 g "	
4.-5.	3850/1028	"	137,4	+	8,4	54,5	7,6	11,4	56,5	130	" 70 g "	
5.-6.	4200/1030	neutral	196,3	+	6,9	36,6	3,5	13,8	55,7	130	1000 g Kartoffel, 2 Eier	
6.-7.	4750/1026	"	253,4	+	4,4	33,6	2,6	10,6	59,9	130	1000 g " 2 "	
7.-8.	4550/1031	sauer	250,2	+	5,7	35,2	3,1	9,1	60,0	70	Gemüse, 70 g Hafer, 2 Eier	
8.-9.	5150/1021	"	181,2	+	5,3	50,5	4,0	9,2	57,5	70	" 70 g " 2 "	
16.-17. 3.	4800/1022	"	168,9	+	6,8	41,8	5,7	15,9	—	100	100 g Fleisch, 50 g Lävulose, 30 g Zwieback, 100 g Kartoffel, 1/2 l Milch.	Dyspnoe, Coma!
17.-18.	4400/1025	"	172,0	+	5,2	38,3	5,5	15,7	—	120	Dasselbe	
18.-19.	4300/1025	"	186,7	+	5,5	28,1	4,6	15,6	45,9	120	10 g Zwieback	Infus. 30 g Na.bic.
19.-20.	300/1030	"	25,0	+	0,3	1,9	0,39	1,49	—	—	—	" 30 g " "

Nach diesen Beispielen der Haferwirkung stellen wir als Indicationen zu ihrer Darreichung beim Diabetes folgende auf:

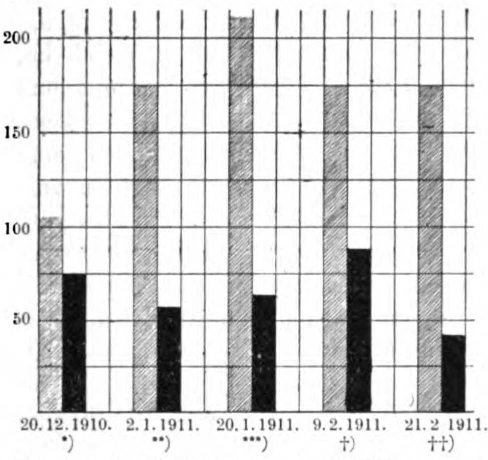
Gelingt es nicht, einen Kranken durch strenge Tage oder durch Gemüsetage zuckerfrei zu machen, so wird man, gleichgültig ob es sich um Formen mit oder ohne Acidosis handelt, einen Versuch mit einer Haferperiode machen, die man unter Umständen nach einigen weiteren Gemüsetagen wiederholt. Der Erfolg ist gewöhnlich der, dass sofort nach der Haferdarreichung, hin und wieder erst nach einigen Tagen, seltener noch nach zwei bis drei Mal wiederholter Einschiebung von Hafertagen der Urin zuckerfrei wird. Lehrreich und die Annahme einer excitatorischen Wirkung der Haferstärke besonders stützend sind einige Fälle, die jedes Mal nach Haferdarreichung zuckerfrei wurden, aber nach



einigen Tagen, trotz gleichbleibender eiweiss- und kohlehydratarmer Kost immer wieder geringe Zuckermengen ausschieden (Tab. XVII).

Tabelle XVII.

D., 17 Jahre. Seit 1 Jahr krank. Schwer zu entzuckern; keine Acetonkörperausschwemmung unter Fett-Gemüsekost + Alkali; bei mittleren Acetonwerthen Urin alkalisch. Nie komatös.



Nach *) keine Beeinflussung der Zucker- und Acetonkörperausscheidung.

„ **) kein Nachschleppen der Zuckerausscheidung. Eisenchloridrecation wird negativ. 6. 1. bis 13. 1. zuckerfrei; nachher kleine Zuckermengen.

„ ***) Tags darauf zuckerfrei; Eisenchlorid negativ. Vom nächsten Tage an wieder ansteigende Zuckermengen.

„ †) Am 2. Tage nachher zuckerfrei. Eisenchlorid bleibt positiv. Nach weiteren 4 Tagen allmählich ansteigende Zuckermengen.

„ ††) Einige zuckerfreie Tage folgen, später wieder ansteigend. 12. 3. bis 20. 3. täglich 50 g Hafer; ab 18. 3. zuekerfrei bis 20. 3.

Dann dauernd kleine Zuckermenge, mittlere Acetonwerthe, alkalischer Urin. Soll 12. 4. entlassen werden, ist darüber sehr erfreut und erregt; Nachts vom 11./12. 4. wird der Urin sauer, der Kranke wird comatös.

Ferner wird man Hafertage einschieben, wenn die Acetonurie hohe Grade erreicht und dann den Erfolg der antiketoplastischen Wirkung der Haferstärke sehen.

In einer anderen Reihe von Fällen, wo auf Haferdarreichung eine Wirkung in dem einen oder anderen eben ausgeführten Sinne eintritt, wird man weitere Perioden einschieben und versuchen, dadurch entweder die Assimilationsgrenze für Haferstärke zu heben oder aber gleichzeitig auch die Toleranz für andere Kohlehydrate zu stärken (Tab. VI, VII, XII).

In den schwersten Fällen, die bei hoher Acidose nicht zuckerfrei werden, versagt der Hafer vielfach, jedoch hat er wohl stets eine schonendere Wirkung wie Kohlenhydratzufuhr in Form von Weissbrot, Gerste, Reis, Kartoffeln, bei der wir häufig sowohl eine Verschlechterung des Verbrennungsvermögens für Zucker sahen wie auch eine nachträgliche Steigerung der Acetonkörperausfuhr (Tab. XV, XVI).

Wie Lampé fand, sieht man bei Haferkuren häufig eine sehr starke Retention von N. Wir haben den Versuch am Thier unternommen, ob dies seinen Grund in der Art des zugeführten Stickstoffes habe; jedoch

haben wir bei gleichzeitiger Zufuhr von Hafer und Fleisch oder künstlichem Eiweiss oder von anderem Kohlehydrat mit den gleichen Eiweisssorten einen Unterschied nicht finden können, so dass wir eine Eiweisskuppelung durch die Haferstärke ausschliessen zu können glauben. Versuche am menschlichen Diabetiker (Tab. XII, XIV) konnten aus den dort angeführten Gründen nicht zu Ende geführt werden.

Es scheint uns nothwendig, darauf hinzuweisen, dass man diese Indicationen zur Haferdarreichung innehält und sich bewusst bleibt, dass der Hafer in einzelnen Fällen versagen kann, um dem kritiklosen Verordnen von Hafer in der täglichen Praxis vorzubeugen.

Ueber die Form, in der die Haferperioden eingeschoben werden sollen, lässt sich sagen, dass wir warnen möchten vor einer protrahirten Darreichung von Haferkost über Tage und Wochen, wie sie empfohlen wurde und häufig noch angewandt wird. Uns schien am besten die Form, nach einigen vorangegangenen und 2 bis 3 folgenden Gemüsetagen 2 Hafertage zu verordnen und diese Kostform nicht zu bald zu wiederholen. Die Verordnung von kleineren Mengen Hafer täglich (etwa 30 bis 50 g), die im Sinne der Lüthje'schen Theorie als dauerndes Excitans wirken sollten, hat uns keine eclatanten Erfolge geliefert. Wenn es nicht möglich ist, täglich die Acetonkörper quantitativ zu bestimmen, so ist es unseres Erachtens durchaus räthlich, an Stelle von anderem Kohlehydrat, lieber eine Zeit lang (8—10 Tage) Hafer in den oben angegebenen kleinen Mengen zu geben; Schaden wird man damit nicht anrichten.

An einer Reihe von Fällen fanden sich Spontanschwankungen der Zuckerausscheidungen bei gleicher Diät, ohne dass es möglich war, einen fassbaren Grund dafür aufzufinden. Vielleicht hat diese Erscheinung aber doch ihre Erklärung in der verschiedenen Ausnutzung der Eiweissnahrung; sieht man doch bei einer Reihe von Diabetikern die Acetonurie nicht auftreten, wenn bei reichlich genossenem Eiweiss die Kohlehydratcomponente derselben verbrannt wird und die Nahrung im übrigen kohlehydratfrei ist; prognostisch ungünstigere Fälle antworten auf dieselben Bedingungen mit deutlicher Acidosis.

Indicationen zur Alkalitherapie.

Neben den eben beschriebenen Indicationen für Haferdarreichung kommt ihrer Anwendung bei ausgesprochenem Coma eine viel geringere Bedeutung zu. Während wir hohe Acetonkörperwerthe im Urin und prämonitorische klinische Symptome des Comas durch die Haferstärke herabsetzen resp. letztere zum Verschwinden bringen können (vergl. Tab. XII, XVI, XI), ist ihre Anwendung beim ausgebildeten Coma der Wahl neben jeder anderen Art von Kohlehydrat überlassen. Wir haben zwar in allen Fällen dieser Art vom Hafer Gebrauch gemacht, ihn aber stets mit ausgiebiger Alkalizufuhr und in den meisten Fällen mit der Verordnung anderer Kohlehydrate combinirt, so dass eine eindeutige Haferwirkung nicht zu erkennen war. Viel grössere Bedeutung kommt hier der Zufuhr von Alkali zu.

Die Alkalitherapie durch intravenöse Na. bic.-Infusionen ist so sehr empirisch und experimentell begründet und ihre Erfolge sind so eclatant,



dass es genügt, darauf hinzuweisen, dass kein anderes Mittel bisher im Stande war, gleich günstige Resultate zu erzielen, wenn man von den Sodainfusionen absieht, über deren Wirkung bei einem Fall von diabetischem Coma und Säurevergiftung neulich Marchand berichtete.

Nur auf zwei Punkte sei besonders hingewiesen; das ist einerseits das Auftreten von epileptiformen Krämpfen nach grösseren Infusionen, andrerseits ihr hin und wieder beobachtetes Versagen, trotzdem die Reaktion des Urins alkalisch wurde. Diese letztere Erscheinung fanden wir besonders in vorher unbehandelten Fällen, die sich durch einen ganz rapiden Verlauf auszeichnen und bisher jeglicher Therapie zu trotzen scheinen. Zufällig haben wir beide unangenehmen Seiten der Alkalitherapie zusammen bei einigen Fällen beobachtet, bei denen zum Theil ausserdem die ausgeschiedenen Säuremengen auffällig gering waren und eine Untersuchung der Organe auf β-Oxybuttersäure keine irgendwie reheblichen Mengen von Säure finden liess.

Es seien hier die Krankenberichte der betreffenden Fälle kurz aufgeführt:

I. Sch., 29 Jahre, Schiffszimmermann. Vor 4 Wochen für die Lebensversicherung untersucht, als gesund aufgenommen. Vor 14 Tagen erkrankt mit Durstgefühl und Mattigkeit, seit 24 Stunden bettlägerig, allmählich benommen werdend; Familienanamnese ohne Besonderheiten.

An den Organen liessen sich krankhafte Veränderungen nicht nachweisen. Pat. war tief benommen, hatte Kussmaul'sche Athmung und starb nach 24 Stunden.

Nahrungsaufnahme per os erfolgte nicht, da Pat. nicht schluckt. Am Abend des Aufnahmetages und am folgenden Morgen bekam Pat. eine intravenöse Infusion von je 1000 ccm 3 proc. Natr. bicarb.-Lösung. Nach der ersten wurde er etwas besinnlicher, reagirte auf Anrufen und schluckt 60 *g* Natr. bicarb. in Flüssigkeit gelöst. Die nach den Infusionen durch Katheterismus entleerten Urinmengen enthalten Abends 10,85 g Traubenzucker und 1,15 g Aceton. Am anderen Morgen 28,5 g Traubenzucker und 0,69 g Aceton. Die Eisenchloridreaction war Morgens negativ. Die Reaction des Urins blieb sauer.

Sectionsprotokoll: Trübe Fettleber, Milzhyperämie mit -Schwellung, Schwellung und fettige Degeneration der Nieren, Induration des Pankreasschwanzes mit Atrophie.

II. R., 26 Jahre, aus gesunder Familie. Vor 14 Tagen erkrankt mit starkem Durst- und Hungergefühl, Gewichtsabnahme, vermehrte Urinmengen. Seit 2 Tagen appetitlos, Erbrechen, wegen zunehmender Mattigkeit bettlägerig.

Die Organe sind ohne krankhafte Veränderungen; Pat. ist apathisch, erbricht, nach 2 Tagen unter zunehmendem Coma Exitus.

Es war nicht möglich, der Pat. irgendwie erhebliche Nahrungsmengen beizubringen. 2 Infusionen von je 1 Liter Natr. bicarb.-Lösung machten den Urin nicht alkalisch. Zuckereinläufe wurden nicht gehalten. Die während der ganzen Zeit entleerten und aufgefangenen Urinmengen enthielten 40 g Zucker, 0,89 g Aceton und 4,36 g β-Oxybuttersäure, 1,6 g NH_3. Die Eisenchloridreaction war deutlich positiv.

Sectionsprotokoll: Atrophie und Derbheit des Pankreas. Arachnoidealcyste am Kleinhirn, blasse, braune Leber, frische Milzschwellung, trübe Schwellung der Nieren, derbe, grosse, blasse Nebennieren.

III. R.. 29 Jahre, verheirathet. Weihnachten heftiger Schreck durch Brand der Wohnung; seitdem nervös, matt, leistungsunfähig, bald starker Durst. Hat nach ärztlicher Verordnung Grahambrot, Fleisch und Gemüse gegessen. 1. 5. Verschlimmerung, Schwindel, eingenommener Kopf, Eiterausfluss aus dem linken Ohr, Fieber, Schwäche. 5. 5. Benommen, Klinikaufnahme.



Organe ohne Besonderheiten. Typische grosse Athmung, comatös. Abends Exitus.

Die entleerten Urinmengen waren sauer, enthielten 17,4 g Zucker, 1,5 g Aceton, 0,2 g NH_3. Die Eisenchloridreaction war bei der Aufnahme nicht sicher positiv, abends deutlich positiv. Im ganzen wurden im Laufe des Tages 3 Liter Natr. bicarb.-Lösung injicirt, davon 2 Liter auf einmal. 60 g Natr. bicarb. per os.

Sectionsprotokoll: Sehr starke parenchymatöse Nephritis, Lebertrübung, Milzschwellung, verkümmertes Pankreas mit indurirtem, kirschkerngrossem Herd im Schwanze.

IV. Str., 3 Jahre, Arbeiterkind. Erkrankt vor 8 Tagen mit Erbrechen, Durstgefühl, Stuhlverstopfung.

Am 1. 10. 1909 Probelaparotomie wegen Verdachtes auf Peritonitis. Keine Entzündung des Peritoneums. NaCl-Infusion, abends Urin untersucht, enthält Albumen, Saccharum, Aceton. Mikroskopisch reichlich Cylinder.

Bei der Aufnahme in die Klinik Hypotonie der Bulbi, tiefes Coma. An den Organen keine Veränderungen.

Quantitative Urinuntersuchung wegen zu geringer Urinmengen nie möglich.

Irgendwie erhebliche Infusionen konnten nicht gemacht werden; die Nahrungsaufnahme war vollständig unmöglich.

Der Tod erfolgte im tiefen Coma.

Sectionsbefund: Trübe Leber, trübe Schwellung der Nieren, Bronchopneumonie.

V. O., 49 Jahre, Potator. Winter 1909 auf den Hinterkopf gefallen, bewusstlos gewesen. Anfang September 1910 stark vermehrter Durst; Mitte September Zucker im Urin gefunden, Abmagerung, Mattigkeit. Keine Behandlung. 26.9. Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Unruhe, Pat. schreit, schlägt um sich. 28. 9. Aufnahme in die Klinik.

Organe ohne Besonderheiten. Tiefes Coma, keine Nahrungsaufnahme. Urinbefund und Infusionen (s. Tabelle XVIII). Nach der letzten Infusion häufig wiederholte epileptiforme Krampfanfälle, einige Stunden später Exitus. Bei der Section wurden am Gehirn keine Veränderungen gefunden, besonders keine Blutungen.

Tabelle XVIII.

Datum	Natr. bic.	Menge spec. Gew.	Reaction	D.	Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybuttersäure	N	NH_3	Bemerkungen
28. 9.	3 Liter 3 proc. Na. bic. intravenös.	1100/1022	sauer	48,8	+	0,79	6,0	4,8	1,26	—
28.-29.	Nach der Infusion 30 g Na. bic. per clysma.	400/1016	„	10,4	+	0,21	1,96	1,0	0,45	Nach d. Infus. steht Pat. auf, lässt Urin ins Zimmer.
29.-30.	2000 3 proc. Na. bic. intravenös; Urin nach d. Infusion.	740/1020	„	24,8	+	0,7	2,42	3,1	0,7	—
30.9.-1.10.	2000 3 proc. Na. bic. Urin nach der Infusion. Epilept. Krämpfe, Spasmen.	250/1018	„	5,3	+	0,08	2,67	1,0	0,2	—

VI. M., 31 Jahre, kolossaler Potator. Seit einigen Wochen vermehrter Durst und infolgedessen gesteigerter Potus; seit einigen Tagen bewusstlos.

Organe ohne Besonderheiten. Tiefes Coma, stirbt am gleichen Tage. Urin: Albumen + 0,71 pCt. Blutzucker.



Tabelle XIX.

In Portionen (katheterisirt) untersucht.

	Urinmenge spec. Gew.	Reaction	D.	Aceton	Eisenchlorid	β-Oxybuttersäure	N	NH_3
I. Portion	680/1027	sauer	35,0	1,04	+	2,6	4,2	0,6
II. Portion (1000 g 3proc. Na. bic. intravenös, 60 g per clysma; 20 g D. per os.)	350/1022	„	12,9	0,5	+	1,9	1,5	0,02
III. Portion	400/1018	—	19,9	0,56	+	2,1	1,3	0,14
IV. Portion (Intravenös: 1000 g 3proc. Na. bic., 60 g per clysma.)	200/1020	sauer	4,9	0,3	+	0	0,8	0,09

Sectionsprotokoll: Chylöser Erguss über dem Pankreas zwischen Magen, Netz, Quercolon. Lockerung, Trübung der fettinfiltrirten Leber und der Nieren. Lipämie.

VII. J., 76 Jahre. Seit 11 Monaten zuckerkrank, seit 7 Monaten Acidosis. Sehr reichliche Haferbehandlung ausserhalb der Klinik. Seit einigen Tagen benommen.

An den Organen, abgesehen von den Veränderungen des Seniums, nichts Krankhaftes. Ausgesprochenes Coma. Nach einer Infusion von 1 Liter 3proc. Natr. bicarb. enthält der saure Urin 30 g Zucker, 2 g Aceton und 1,6 g NH_3.

Pat. nimmt im Laufe des Tages noch 250 ccm Milch, 30 g Natr. bicarb. per clysma und per os 30 g Hafer. Urin ist nicht mehr erhältlich, Abends erfolgt der Exitus. Section wird nicht gestattet.

VIII. St., 19 Jahre. Seit 2 Jahren krank, unbehandelt, comatös eingeliefert. Exitus nach 30 Stunden. Urin und Nahrung siehe Curve. Im Anschluss an die letzte Infusion traten sehr heftige, in der Stunde sich etwa 8mal wiederholende epileptiforme Anfälle auf. Unmittelbar nach dem Anfall Exitus.

Tabelle XX.

Urinmenge	Eisenchlorid	Zucker	Aceton	β-Oxybuttersäure	NH_3	Albumen	Diät	Natr. bic.	Flüssigkeitsaufnahme
300 sauer	+	18,6	0,22	—	—	—	Erste Urinportion nach d. Aufnahme.	—	—
5000 alkal.	+	217,2	6,67	28,6	3,98	Comacylinder	250 g Hafer, 2 Eier, 100 ccm Rothwein.	150 g per os.	7500
4200 alkal.	+	83,1	7,89	54,9	0,82	—	Dasselbe.	2 × 30 g p. clysma, 3 × 30 g intravenös, 90 g per os.	—

Sectionsbefund: Lipämie. Starke Atrophie des Pankreas. Starke Trübung von Leber und Nieren. Kleine Blutungen in den Lungen und der Pleura. Ausgedehnte Blutungen in dem Endocard des linken Ventrikels. Zahlreiche Ecchymosen der Magenschleimhaut.

Die hier geschilderten Misserfolge bei der Behandlung des Coma diabeticum betreffen, wie aus den Krankengeschichten hervorgeht, ganz desolate Fälle; im Uebrigen lassen aber die Mittheilungen über die Abwendung des Comas auf den Tabellen III, V, XII, XVI erkennen, dass

es häufig gelingt, durch Alkalisiren des Urins unter Kohlehydratzufuhr per os mehrfache Attacken des Comas zu überwinden; selbst schwere Fälle (Tab. XVII) können über die Gefahr hinweggebracht werden. Es sei hervorgehoben, dass wir bei der Behandlung des Comas in erster Linie Werth legen auf eine ausreichende Alkalizufuhr. Es ist nicht immer gelungen, im Laufe der Behandlung den Urin genügend alkalisch zu halten, und dann traten Säureintoxicationserscheinungen auf. In diesen Fällen lässt sich durch intravenöse Zufuhr eine schnelle Wirkung erzielen, und besonders die Kranke, deren Höchstwerthe wir auf Tabelle III mitgetheilt haben, konnte so mehrfach dem Coma entrissen werden.

Die Zufuhr von Kohlehydraten haben wir ohne besondere Bevorzugung einer Kohlehydratart geordnet und dabei keine bestimmten Mengen als nothwendig und wirksam erkannt. Es handelt sich hier besonders um Darreichung antiketogener Substanzen, und wenn wir dabei den Hafer gewählt haben, so lag es eben daran, weil wir neben seinen sonstigen günstigen Wirkungen eine schonendere Inanspruchnahme des Zuckerstoffwechsels durch ihn annahmen und bei seiner Verwendung bei Nichtcomatösen nie Schaden gesehen haben.

Unsere Misserfolge der Alkalitherapie beim Coma haben wir besonders aus dem Grunde ausführlich mitgetheilt, um eine übertriebene Werthschätzung derselben für alle Fälle zu vermeiden, wie sie vielleicht aus unseren Ausführungen herausgelesen werden könnte. Trotzdem sind wir des Glaubens, dass auch in diesen Fällen die Alkalitherapie nicht versagt hätte, wenn wir rechtzeitig hätten eingreifen können. Mit viel mehr Recht kann man annehmen, dass hier die Vergiftung lebensnöthiger Zellen und Organe schon zu fortgeschritten war, als dass die Therapie hätte von Erfolg sein können, ehe man die Wirkung des Natr. bic. als unzureichend bezeichnen würde. Für diese Annahme möchten wir begründend anführen, dass Alkali in vielen Fällen, z. B. wenn es sich um vorbehandelte, plötzlich sich verschlimmernde Erkrankungen handelt, das Coma heilt, und ferner, dass diese Kranken erst einem Comaanfall zu erliegen pflegen, wenn mehrere Angriffe abgeschlagen sind.

Anders verhält es sich mit der Frage nach der Schädigung durch zu grosse Alkalimengen, deren Nebenwirkungen bei Einverleibung per os oder per clysma wir weiter unten besprechen, wenn sie intravenös zugeführt werden. Von den 3 diesbezüglichen Krankengeschichten (3, 5, 8), denen wir noch einige andere eigener Beobachtung beifügen könnten, zeigen 2 im unmittelbaren Anschluss an die grossen Infusionen epileptiforme Krämpfe, denen sie nach spätestens einigen Stunden erlagen. Es war der zeitliche Zusammenhang zwischen Infusion und Auslösung der Krämpfe und das Krankheitsbild in jedem Falle so charakteristisch dasselbe, dass wir uns der Annahme nicht verschliessen können, dass hier eine Schädigung durch zu grosse Mengen infundirter Flüssigkeit vorliegt. Gestützt wird diese Ansicht durch eine gleichartige Mittheilung von Olaf Hanssen, der bei der Section multiple Ecchymosen und Blutungen im Gehirn fand. In unseren Sectionsprotokollen sind nur in Fall VIII Angaben über Blutungen im Herzen, Magen u. s. w. angeführt; trotzdem aber glauben wir aus den oben angegebenen Gründen, dass der Zusammenhang

besteht, und dass wir in unseren Fällen es nicht mit einer Form des sogenannten eklamptischen Diabetes zu thun haben.

Wenn wir daher in allen Fällen von Coma diabeticum reichlichste Alkalizufuhr für nöthig halten und nur von ihr einen Erfolg erwarten, so müssen wir dennoch eine Einschränkung machen, indem wir vor der Zufuhr von mehr als einem Liter intravenös auf einmal dringend warnen, und indem wir darauf hinweisen, dass auch die Wirkung der Alkalizufuhr eine durch die Schwere der Krankheit begrenzte ist.

An Nebenwirkungen haben wir Temperatursteigerungen bei vorher fieberfreien Patienten im Anschluss an die Infusion beobachtet, doch fanden sich dann auch sonstige fiebererregende Ursachen (Pneumonie etc.). Bei der Darreichung per clysma traten leicht Reizerscheinungen von Seiten des Darmes auf, so dass die ohnehin geschwächten Patienten die Einläufe nicht halten konnten; per os, aufgelöst in Fachinger Wasser oder einer anderen Flüssigkeit, vertrugen die Patienten bis 200 g pro Tag längere Zeit, ohne Beschwerden davon zu empfinden.

Abgesehen von den erfolglos behandelten Kranken, deren Krankengeschichten wir oben mitgetheilt haben, hat uns die Alkalitherapie bei den Diabetesfällen stets gute Dienste geleistet. Die verordneten Mengen von Na. bic. waren stets so gross, dass sie genügten, den Urin bei jeder Entleerung alkalisch zu machen, trotzdem in der Nacht kein Alkali gegeben wurde. Wenn man auch von Noorden Recht geben muss, dass mit diesen zum Teil enorm grossen Na. bic.-Mengen — bis 250 g

Tabelle XXI.

A., 41 Jahre. Seit 1/2 Jahr krank; nie ordentlich behandelt, weil der Kranke sich den Vorschriften nicht fügt.

Behandlungstag	Diät	Körpergewicht kg	Natr. bic.	Zucker	Aceton	β-Oxybuttersäure	N	NH_3	Bemerkungen
1.	Nicht festzustellen.	52,5	30 g per os.	186,3	1,97	6,7	10,3	1,12	Theilportion.
2.	Gemüse + 4 Eier.	—	30 g „ „	93,0	5,2	19,6	14,6	1,9	—
3.	200 g Hafer, 2 Eier.	53,5	30 g „ „	88,0	5,4	20,9	9,9	0,83	Urin alkalisch.
4.	100 g Hafer, 400 g Milch, 750 ccm Rothwein.	—	100 g per os, 30 g „ rectum, 30 g „ infusion.	48,8	2,3	12,5	4,8	—	Urin in einzelnen Portionen sauer.
5.	2 1/2 Eier, 750 ccm Rothwein.	52,5	50 g per os, 90 g „ clysma.	47,4	5,2	25,7	9,8	—	Urin alkalisch.
6.	70 g Hafer, 3 Eier, 600 ccm Rothwein.	—	100 g per os, 60 g „ clysma.	53,4	7,0	32,7	12,7	—	Urin alkalisch.
7.	100 g Hafer, 200 g Milch, 250 ccm Rothwein.	51,8	60 g per os, 30 g „ infusion.	117,4	8,8	30,5	17,9	—	Urin wird nach d. Infusion alkal.
8.	100 g Hafer, 200 g Milch, 750 ccm Rothwein.	—	110 g per os, 90 g „ rectum.	49,5	9,3	26,9	—	—	Urin sauer.
9.	1650 g Milch, 50 g Hafer, 100 ccm Rothwein.	51,5	110 g per os, 90 g „ rectum.	71,0	8,7	—	—	—	Urin sauer.

Entzieht sich der Behandlung, geht zum homöopathischen Arzt und stirbt nach 14 Tagen im Coma.

Zusammenfassung: Acetonkörperausschwemmung; der Urin ist meist alkalisch, trotzdem comatöse Erscheinungen.

In den letzten Behandlungstagen will der Kranke kein Natr. bic. mehr nehmen.



täglich waren hin und wieder nöthig — eine Rettung auf die Dauer nicht erzielt werden kann, so gewannen wir doch aus unseren Beobachtungen den sicheren Eindruck, dass in dieser Form die medicamentöse Therapie vereint mit der rationellen Ernährung, deren Ausführung wir eingangs schilderten, das Leben der Patienten verlängerte, sie vor dem Coma schützte und besonders den Vortheil hat, dass man im Allgemeinen vor üblen Ueberraschungen und Zwischenfällen gesichert ist.

Zwar sind auch hier einige Einschränkungen zu machen; erstlich kann bei der Einleitung dieser Therapie oft eine Ausschwemmung der Acetonkörper zu Stande kommen, die der Organismus mit comatösen Symptomen unter Umständen beantwortet (vergl. Tab. XXI).

Andrerseits geben diese möglichen Zwischenfälle die Indication dafür ab, den Diabetiker schwereren Grades unter diesen Bedingungen nur zu entzuckern, wenn er in die Klinik aufgenommen werden kann. Ist er aber über dieses gefährliche Stadium hinweg, dann kann unbedenklich eine Behandlung nach denselben Grundsätzen auch im Hause erfolgen. Wie sehr besserungsfähig solche Patienten sind, demonstrirt Tabelle XXII.

Tabelle XXII.

L., 14 Jahre. Mutter an Diabetes, Vater an Leukämie gestorben. Seit 4 Wochen krank, unbehandelt.

Datum	Diät	Körpergewicht kg	Natr. bic.	Harnzucker	Eisenchlorid	Aceton	β-Oxybuttersäure	N	NH_3	Bemerkungen
8.-9.2.11.	100 g Hafer, 100 g Butter.	—	100	167,9	+	7,36	45,7	18,0	0,6	Comatös, Theilmenge des Urins.
9.-10.	50 g Hafer, 50 g Butter, 1 Ei.	35,5	100	64,6	+	5,79	42,5	17,8	1,2	Urin alkalisch; bleibt es.
10.-11.	2 Eier.	38,5	100	52,4	+	9,3	56,6	17,9	1,4	Oedeme; 2 Traubenzuckerclystiere, 10 proc.
11.-12.	200 g Spargel, 20 g Butter, 1 Ei.	39,5	100	48,8	+	6,0	35,4	12,7	1,5	20 g Traubenzucker p.os, 40 ccm Portwein.
12.-13.	50 g Spargel, 1 Ei.	39,5	130	31,2	+	6,9	42,9	10,3	1,2	20 g Lävulose, 30 ccm Portwein.
13.-14.	20 g Spinat.	39,5	100	27,2	+	8,3	43,6	8,8	0,8	30 ccm Portwein.
14.-15.	50 g Hafer, 50 g Butter, 1 Ei.	39,5	100	30,3	+	8,2	41,4	20,8	1,2	20 g Lävulose, 30 ccm Portwein.
15.-16.	50 g Hafer, 30 g Butter, 1 Ei.	38,7	100	47,4	+	7,2	25,0	11,3	—	30 g Portwein.
16.-17.	30 g Hafer, 150 g Spargel, 50 g Butter, 2 Eier.	38,5	60	13,6	+	2,4	8,7	4,0	0,4	90 g „
17.-18.	400 g Spargel, 35 g Butter, 3 Eier.	36,0	60	22,6	+	3,6	15,2	13,2	1,1	20 g „
18.-19.	Gemüse, 3 Eier, 70 g Butter.	35,5	60	neg.	+	3,6	—	9,0	—	Wohlbefinden.

25. 2. Eisenchlorid negativ.

3. 3. Zuckerfrei bei Fett-Gemüsekost; bleibt es.

8. 3. Legal'sche Probe negativ.

17. 4. Ohne Zucker- und Acetonausscheidung entlassen. Vorschrift: Fett-Gemüsekost; Natr. bic. bis zur alkalischen Reaction des Urins.

August 1911. Dauernd zucker- und acetonkörperfrei.

Psychisches Trauma: Muss zusehen, wie ein Spielkamerad ertrinkt. Am Tage darauf: Zucker +, Aceton +. Klinische Behandlung erfolglos. Tod im Coma.

Zusammenfassung: Rettung aus dem Coma. Monatelang zuckerfrei. Plötzliche Verschlimmerung durch psychisches Trauma, Wendung zum Schlechteren. Exitus.

Ergebnisse und Schlussbetrachtungen.

Nachdem die Haferkur von von Noorden angegeben war, wurde sie im Laufe weniger Jahre fast Allgemeingut der Diabetestherapeuten; aber ihre glänzenden Erfolge liessen sie kritiklos verwenden und so kam es, dass vielfach eine Abkehr von ihr sich deutlich macht. Viel trug dazu die Unsicherheit bei, die über ihren Wirkungsmechanismus und seine Erklärung herrschte. Die hauptsächlichsten Theorien nehmen ganz verschiedene Ursachen der Haferwirkung an. von Noorden selbst fasst mehrere Möglichkeiten ins Auge; er sucht die Wirksamkeit zu erklären durch eine specifische Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels in der Leber durch Extractionsproducte des Hafers; ferner denkt er an die Möglichkeit der Dichtung des Nierenfilters gegenüber dem Zucker durch den Hafer und vielleicht auch an eine specifische Wirkung der Haferstärke beim Kohlehydratumsatz. Besonders beweisend für die Nierenwirkung sind die kürzlich von Barrenscheen veröffentlichten Versuche, nach denen Thiere mit Haferfütterung eine Verlangsamung der Ausscheidung von intravenös eingeführtem Milchzucker aufweisen. Es könnte dies sehr wohl als eine Beeinträchtigung der secretorischen Apparate der Niere durch den Hafer gedeutet werden.

Die Anschauung von der specifischen Wirkung der Haferstärke vertritt Lampé auf Grund der Thatsache, dass das Hafermolecül eine andere chemische Structur besitzt als die anderen Amylumsorten; als Stützen für diese Annahme gelten ihm die verschiedene Wasserlöslichkeit und das abweichende färberische Verhalten der Haferstärke gegenüber dem Jod.

Unter Hinblick auf die Fähigkeit des Hafers, die Toleranz zu heben, scheint die Theorie von Lüthje begründet, der dem specifischen Hafermolecül eine excitatorische Wirkung auf die fermentativen Processe beim Zuckerabbau zuschreibt.

In letzter Zeit brachte dann Klotz gestützt auf ausgedehnte Untersuchungen beim Abbau der verschiedenen Mehlsorten die Mittheilung, dass Haferstärke ohne Betheiligung der Leber — also aglykogen (Rosenfeld) — abgebaut werden könne und deshalb ihre eigenthümliche Wirkung entfalte. Klotz hält ferner auf Grund seiner Versuche die Mitbetheiligung der Darmflora bei der Haferwirkung für bewiesen und nähert sich damit der Anschauung von Naunyn, der sich dahin aussprach, dass durch Gährungsprocesse im Darm und deren Producte eine nährende und antiketogene Wirkung entfaltet werde.

Ein weiterer Anlass, den Hafer weniger zu verwenden und seine Wirkung geringer einzuschätzen, sind die nach den Mittheilungen von Magnus-Levy, Blum, Klemperer und anderen ebenso günstigen Wirkungen von Gersten-, Weizenmehl etc.; nach Blum beruhen die Vorzüge und Erfolge aller dieser Kohlehydratkuren auf ihrer Eiweissarmuth, speciell auf dem Fehlen von thierischem Eiweiss sowie auf der ausschliesslichen Verwendung eines Kohlehydrats in Verbindung mit reichlicher Fettzufuhr. Untersuchungen von Rolly über das Verhalten des respiratorischen Quotienten bei Diabetikern, die mit verschiedenen Kohlehydraten in derselben Anordnung, wie es für die



Hafertage üblich ist, behandelt wurden, führen zu dem Schluss, dass „im Inneren des Diabetikerorganismus die verschiedenen Mehle in der gleichen Weise verwerthet werden und dass keinem derselben irgend ein Vorzug vor dem anderen einzuräumen ist". Das Wesentliche liege in der Anordnung und Diätetik der Mehltage mit vorhergehenden und folgenden Gemüsetagen und in dem ausschliesslichen Anwenden von Pflanzen- oder Eiereiweiss während derselben.

Es mehren sich also die experimentellen und klinischen Beweise dafür, dass die ursprünglich angenommene specifische Wirkung des Hafers nur einen graduellen Unterschied gegenüber der anderer Kohlehydrate darstellt und dass man denselben Erfolg mit diesen erzielen kann, wenn man die oben beschriebene Kostordnung einhält. Nur bezüglich eines Punktes liegen vergleichende Untersuchungen noch nicht vor, nämlich bezüglich der Frage, ob andere Mehle denselben Werth wie die Haferstärke haben bei ausbrechendem oder ausgebrochenem Coma. Hier konnten H. Straub, Porges und Leimdörffer eine starke Herabsetzung der CO_2-Spannung des Blutes feststellen und diese und damit die Gefahren der Säurevergiftung durch Haferzufuhr beseitigen.

Wie dem aber auch sei, wir können auf Grund hundertfacher Erfahrungen, die durch die Resultate quantitativer Untersuchungen zu belegen sind, den Satz aussprechen: Unter der oben angegebenen Indicationsstellung ist die Haferkur anderen Kohlehydratkuren stets vorzuziehen, ihre Combination mit eiweissarmer Fettgemüsekost und Alkalidarreichung wird in keinem Falle Schaden anrichten und ist schonender als die Verwendung anderer Mehlarten. Zuzugeben ist, dass andere Untersucher ähnliche Erfolge mit anderen Kohlehydraten erreichen konnten. Uns selbst stehen nicht genügend grosse Erfahrungen zu Gebote, um ein begründetes Urtheil abgeben zu können. So viel aber glauben wir mit Bestimmtheit behaupten zu können, dass bei schwerem Diabetes Hafer besser tolerirt wird als andere Kohlehydratarten und dass auch in den Fällen, wo er keine eclatante Wirkung ausübt, jedenfalls keine Verschlechterung eintritt, wie sie z. B. nach Weizen- oder Gerstenmehl von uns beobachtet wurde.

Unsere rein klinischen Beobachtungen lassen sich zur Stütze irgend einer Theorie nur mit Vorsicht verwerthen. Wie Lüthje selbst auf Grund der Zahlen quantitativer Untersuchungen angiebt und wie wir durch ein ausgesuchtes Beispiel aus mehreren Beobachtungen erläuterten, spricht Vieles für eine excitatorische Wirkung, andererseits lässt das häufig beobachtete Nachschleppen der Zuckerausscheidung auch an eine Mitbetheiligung der Niere beim Zustandekommen der Haferwirkung denken.

Was die Alkalizufuhr anbelangt, so sind wir im Laufe unserer Beobachtungen dazu übergegangen, jedem Diabetiker Natrium bic. in grossen Dosen zu geben, so dass die Urinreaction stets alkalisch blieb. Blum hat ausführlich auf die Vortheile dieser Behandlung hingewiesen und daraus einen Maassstab für die Beurtheilung der Schwere der Acidosis für die Praxis herzustellen versucht: Gelingt es mit mittleren Mengen Alkali den Harn alkalisch zu erhalten (40—50 g täglich), so liegt eine drohende Gefahr des Comas nicht vor und eine quantitative Ver-



folgung der Säureausscheidung ist nicht nothwendig. Im Allgemeinen geben unsere Erfahrungen Blum Recht; trotzdem ist aber das Verfahren, wie wir oben auseinandersetzten, nicht ungefährlich.

Damit kämen wir zum Schluss unserer Ausführungen auf die Frage der Nothwendigkeit quantitativer Bestimmungen der Zucker- und Acetonkörperausscheidung und der darin liegenden Entscheidung, ob Zuckerkranke schwereren Grades überhaupt ausserhalb einer Klinik behandelt werden können. Wir theilen für alle Fälle den Standpunkt von v. Noorden, dass für jeden Diabetiker zu Anfang klinische Behandlung dringend wünschenswerth ist aus den schon oft wiederholten, allgemein bekannten Gründen. Für jeden schwerer Kranken ist quantitative Bestimmung der Zucker- und Acetonkörperausscheidung durchaus nothwendig.

Erst wenn es gelungen ist, einen Ueberblick über die Schwere und Besserungsfähigkeit der Erkrankung zu gewinnen, ist es möglich, ambulante Behandlung rationell durchzuführen. Dabei kann man die Erkrankung nach ihrer Schwere vielleicht so eintheilen, dass man unterscheidet zwischen Kranken, deren Zustand sich bessern lässt, und solchen, die sich von vorn herein der Therapie gegenüber refractär verhalten; freilich kann in jedem Falle der ersteren Art zu irgend einer Zeit durch eine erkennbare Ursache oder spontan eine Wendung eintreten, die ihn zu den Kranken der zweiten Gruppe überführt. Im Allgemeinen ist eine Gefahr für den Diabetiker mit Acidosis nicht zu befürchten, wenn es gelingt, den Urin mit 40—50 g Natrium bic. zu alkalisiren; ausgeschlossen ist sie jedoch nicht. Besonders der Beginn der Behandlung mit Entzuckerung ist deshalb nothwendig in die Klinik zu verlegen.

Von Zeit zu Zeit wird eine klinische Nachuntersuchung am Platze sein. Die bei den unbeeinflussbaren Fällen dauernd ausgeschiedenen hohen Säurewerthe bedeuten an sich keine Gefahr, so lange die NH_3-Werthe nicht erhöht sind und alkalischer Urin entleert wird (Gewöhnung nach Lüthje); hat man einen Ueberblick über den Stand der Erkrankung und ihre Besserungsfähigkeit bekommen, so ist an und für sich ambulante Behandlung ohne tägliche quantitative Analyse erlaubt; wo immer es jedoch angängig ist, diese der approximativen Schätzung der Acidosis vorzuziehen. Bei zuverlässigen Patienten wird man allerdings auch ohne dauernde klinische Behandlung weiter kommen. Ganz schwere Fälle aber sollten unter allen Umständen der Klinik vorbehalten bleiben.

Die Therapie des Diabetes ist eine Kunst, die nur in der Hand dessen, der über grosse Erfahrungen, klinischen Blick und Kenntniss der pathologisch-chemischen Verhältnisse der Krankheit verfügt, gut aufgehoben ist; wie jede Kunst soll sie frei sein von Schematismus und Dogma, zumal jeder einzelne Krankheitsverlauf sich von den anderen so unterscheidet, dass gerade beim Diabetes jeder einzelne Kranke nach seiner Eigenart behandelt werden muss. Darum macht die voranstehende Indicationsstellung der Therapie und medicamentösen Behandlung keinen Anspruch darauf, in allen Fällen ausreichend zu sein. Sie soll dazu beitragen, überkommene und neu gefundene Thatsachen kritisch zu verwerthen und die Stellung der Prognose zu sichern durch die genaue Beobachtung klinisch erkennbarer Merkmale.



VI.

Aus der II. medicinischen Klinik, Berlin.

Zur Frage der Vermeidbarkeit der Adrenalinglykosurie durch Nicotin.

Von

Dr. med. **John H. King.**

Hirayama hat auf Veranlassung von Brugsch die Frage studirt, ob sich beim Kaninchen die Adrenalinglykosurie durch Nicotin vermeiden lässt und war zu dem einwandfreien Ergebniss gekommen, dass bei einer entsprechend grossen Dosis von Nicotin diese Adrenalinglykosurie vermeidbar sei.

Starkenstein hat nun diese Versuche einer Nachprüfung unterzogen und ist in seinen zwei Nachprüfungen zu negativen Resultaten gekommen; die positiven Ergebnisse von Hirayama glaubt er ev. damit erklären zu können, dass Hirayama seine Injectionen glykogenarmen Thieren gemacht habe, da dieser einige Tage vorher stets die Wirksamkeit der Coffein- und Adrenalininjectionen an den Versuchsthieren erprobt hatte. Ist auch letzterer Einwand durch die von Hirayama gewählte Versuchsanordnung nicht stichhaltig[1]), so haben wir doch auf Veranlassung von Prof. Brugsch die Versuche Hirayama's unter allen Cautelen wiederholt und haben eine Reihe von nicht behandelten, normal mit rohen Gemüsen ernährten Kaninchen in einer grösseren Reihe Adrenalin subcutan injicirt, in einer anderen nicht vorbehandelten Reihe Adrenalin + Suprarenin.

Reihe I.

Versuch I. Kaninchen, 2200 g schwer, erhält subcutan 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst. Harnmenge 105 ccm. Glykosurie +.

Versuch II. Kaninchen, 1380 g schwer, erhält subcutan 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst. Harnmenge 28 ccm. Glykosurie +.

Versuch III. Kaninchen, 2000 g schwer, erhält subcutan 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst. Harnmenge 35 ccm. Glykosurie +.

Versuch IV. Kaninchen, 1600 g schwer, erhält subcutan 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst. Harnmenge 30 ccm. Glykosurie +.

Versuch V. Kaninchen, 1100 g schwer, erhält subcutan 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst. Harnmenge 32 ccm. Glykosurie +.

Versuch VI. Kaninchen, 1100 g schwer, erhält subcutan 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst. Harnmenge 56 ccm. Glykosurie +.

1) Hirayama hat nach den Adrenalin-Nicotinversuchen einige Tage hinterher stets noch eine Adrenalininjection dem Thiere gegeben, die dann zur Glykosurie führte.



Reihe II.

Versuch VII. Kaninchen, 1380 g schwer, erhält 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst und 0,02 g Nicotin subcutan. Harnmenge 15 ccm. Keine Glykosurie.

Versuch VIII. Kaninchen, 1800 g schwer, erhält 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst und 0,02 g Nicotin subcutan. Harnmenge 25 ccm. Keine Glykosurie.

Versuch IX. Kaninchen, 2000 g schwer, erhält 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst und 0,02 g Nicotin subcutan. Harnmenge 100 ccm. Keine Glykosurie.

Versuch X. Kaninchen, 2200 g schwer, erhält 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst und 0,02 g Nicotin subcutan. Harnmenge 60 ccm. Keine Glykosurie.

Versuch XI. Kaninchen, 1700 g schwer, erhält 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst und 0,02 g Nicotin subcutan. Harnmenge 50 ccm. Keine Glykosurie.

Versuch XII. Kaninchen, 1600 g schwer, erhält 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst und 0,02 g Nicotin subcutan. Harnmenge 20 ccm. Keine Glykosurie.

Versuch XIII. Kaninchen, 2200 g schwer, erhält 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst und 0,02 g Nicotin subcutan. Harnmenge 130 ccm. Keine Glykosurie.

Versuch XIV. Kaninchen, 1600 g schwer, erhält 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst und 0,02 g Nicotin subcutan. Harnmenge 35 ccm. **Glykosurie.**

Versuch XV. Kaninchen, 1460 g schwer, erhält 0,002 g Suprareninum synthetic. Höchst und 0,02 g Nicotin subcutan. Harnmenge 45 ccm. Keine Glykosurie.

Wir können also die Versuche Hirayama's im vollen Umfange entgegen den beiden Versuchen Starkenstein's bestätigen, wobei die Differenz der Untersuchungsresultate vielleicht auf Differenzen der Ernährung der Thiere, vielleicht auch auf Differenzen der verwandten Präparate (Adrenalin und Nicotin) zurückzuführen ist. Um nun aber in der Frage dieser Unterdrückung der Adrenalinglykosurie einen Schritt weiter zu kommen, haben wir unsere Untersuchungen auch gleichzeitig auf die Frage des Blutzuckers bei den so behandelten Versuchsthieren gerichtet.

Den Kaninchen wurden 10—20 ccm Blut aus der Ohrvene entnommen, das Blut mit Eisenhydroxyd nach der Methode von Michaelis und Rona enteiweisst[1]) und am enteiweissten Filtrat nach der Methode von Bertrand die Blutzuckerbestimmung vorgenommen.

Zunächst wurde an einer Reihe von normalen nicht vorbehandelten Kaninchen der Blutzuckergehalt bestimmt.

Kaninchen-Gewicht in Gramm	Zucker des Blutes in Procenten
1380	0,095
2000	0,093
1800	0,098
1200	0,092
1100	0,100
1100	0,101

Der durchschnittliche Blutzuckerwerth des Kaninchens liegt also bei 0,097 pCt., also rund bei 0,1 pCt.

1) s. Brugsch und Schittenhelm, Lehrbuch klin. Untersuchungsmethoden. I. Aufl. 1909.



In den Adrenalinversuchen (siehe die Versuche der Reihe I) erhielten wir folgende Werthe.

Adrenalinversuche.

(Injection von 0,001 g Suprareninum synth. Höchst.)

Versuch	Kaninchengewicht in Gramm	Zeit der Blutentnahme nach der Adrenalininjection	Blutzucker in Procenten	Glykosurie
I.	2200	$3^1/_2$ Stunden	0,205	+
II.	1380	6 „	0,230	+
III.	2000	23 „	0,135	+
IV.	1600	$2^1/_2$ „	0,194	—
V.	1100	8 „	0,377	+
VI.	1100	24 „	0,126	+

In allen Versuchen steigt also der Blutzuckergehalt an, bereits nach $2^1/_2$ Stunden, erreicht nach 8 Stunden den höchsten Werth, um dann auf niedere, wenn auch noch nicht normale Werthe nach 24 Stunden wieder abzusinken.

Adrenalin-Nicotinversuche.

(Injection von 0,001 g Suprareninum synth. Höchst + 0,01 g Nicotin.)

Versuch	Kaninchengewicht in Gramm	Zeit der Blutentnahme nach der Injection	Blutzucker in Procenten	Glykosurie
VII.	1380	$3^1/_2$ Stunden	0,450	—
VIII.	2200	6 „	0,271	—
IX.	2000	24 „	0,177	—
X.	2230	$3^1/_2$ „	0,374	—
XI.	1700	6 „	0,151	—
XII.	1600	24 „	0,134	—
XIII.	2200	$2^1/_2$ „	0,243	—
XIV.	1600	8 „	0,124	+
XV.	1460	24 „	0,163	—

Obgleich also bis auf einen Versuch (XIV) alle Kaninchen mit einer Aglykosurie reagirten, finden wir in allen Fällen wie bei der reinen Adrenalininjection eine Hyperglykämie. Der innere Vorgang der Mobilisirung des Zuckers durch Adrenalin wird also bei diesen Versuchen durch Nicotin nicht gehemmt, vielmehr eine Dichtigkeit des Nierenfilters gegen die Zuckerausscheidung geschaffen. Weitere Versuche sollen noch zur Klärung dieser Beobachtung unternommen werden.



VII.

Aus der II. med. Klinik u. der exper.-biolog. Abth. des pathol. Instituts der Universität Berlin.

Untersuchungen über die Seekrankheit.

Von

Ludwig Pincussohn.

Die Zahl der über das Wesen und die Entstehung der Seekrankheit aufgestellten Theorien ist ausserordentlich gross. Jedes Organ, das in irgend eine Beziehung zu dieser kaleidoskopartigen Krankheit gesetzt werden kann, hat für eine oder mehrere Theorien dienen müssen. Es ist nicht der Zweck dieser kurzen Mittheilung, an diesen Theorien die kritische Sonde anzulegen; sie soll nur einen kleinen Beitrag zum Wesen der Krankheit liefern.

Eines der prominentesten Symptome der Seekrankheit ist das Erbrechen, überhaupt im Allgemeinen die Störung der Verdauungsorgane. Eine Anzahl Autoren haben sich mit dieser Frage beschäftigt und über die chemische Magenfunction berichtet. Havelberg hat bei der Seekrankheit erhöhte Säurewerthe gefunden. Im Gegensatz hierzu stehen die Angaben von Rosenbach, der schon nach mehrmaligem Erbrechen eine niedrigere Acidität des Magensaftes feststellte. Ebenso lauten die Berichte von Aerzten, die das Erbrochene auf seine Reaction prüften und es, auch wenn es noch nicht mit Galle oder Dünndarminhalt gemischt war, deutlich alkalisch reagirend fanden.

Um über diese Frage Klarheit zu schaffen, prüfte ich die Magensaftsecretion an 2 Magenblindsackhunden, die Prof. Bickel mir freundlichst operirte, auf einer Reise von Hamburg ins Mittelmeer auf dem Reichspostdampfer des Norddeutschen Lloyd „Göben". Die Versuchsanordnung war die übliche: die Hunde wurden an einem Gestell befestigt, in den kleinen Magen ein Schlauch eingeführt, der mit einer Flasche zum Auffangen in Verbindung stand. Das nüchterne Thier erhielt mit der Schlundsonde die gleiche Menge einer stark magensafttreibenden Lösung, einer Mischung von 20 ccm Panopepton und 80 ccm Wasser. Das andere Thier erhielt zum gleichen Zwecke eine Mischung von 95 ccm Wasser und 5 ccm Tinctura amara. Es wurde in der Regel halbstündlich der secernirte Magensaft abgenommen; die Acidität wurde, um möglichst einfach zu arbeiten, mit Hülfe der früher vom Verfasser angegebenen Bayrischblauprobe bestimmt.

Diese Probe beruht auf der Diffusion der Salzsäure in mit Farbstoff versetzte Eiweissröhrchen. In der gleichen Art wie die Mett'schen Röhrchen



werden aus Eiereiweiss, das mit 5 pCt. einer 1proc. wässerigen Lösung von Bayerischblau versetzt ist, Röhrchen von ca. 1 mm lichter Weite gefüllt. Bei der Coagulation verschwindet die blaue Farbe des flüssigen Eiweisses, die Röhrchen werden farblos und können, wie die Mett'schen Röhrchen, beliebig lange unverändert unter Toluol aufbewahrt werden. Zur Anstellung der Probe werden ca. 1 cm lange Stücke mit einer scharfen Feile abgeschnitten und in den zu untersuchenden Magensaft, von dem nur eine ganz geringe Menge nöthig ist, eingelegt. Bei Gegenwart von Salzsäure tritt durch Diffusion der Säure an den Enden bald eine intensiv blaue Färbung auf, die nach der Mitte fortschreitet und stets scharf abgegrenzt erscheint. Nach zweistündigem Verweilen bei Zimmertemperatur wird die blaue Säule auf beiden Seiten gemessen. Die Länge der beiden blauen Säulen eines Röhrchens in Millimetern zusammen multiplicirt mit 10 zeigt innerhalb der gewöhnlichen Grenzen annähernd die Acidität des betreffenden Magensaftes an. War die Säule also auf beiden Seiten je 3 mm lang, so wäre die Acidität des betreffenden Magensaftes = 60. Andere im Magensaft, auch pathologisch vorkommende Säuren geben die Reaction nicht. Nachfolgend einige Tabellen. Der eine der Hunde ging aus anderen Gründen leider schon im ersten Theil der Reise ein, so dass an ihm nur wenige Versuche angestellt werden konnten, das andere Thier lebte bis zum Schluss der Reise. Die Thiere waren sonst in ihrem Verhalten normal.

Versuch I. (Ganz ruhige See.)

Nüchtern.

Zeit	Saftmenge	Acidität
30 Minuten	4 ccm	50
60 „	2 „	50
90 „	1 „	50
Das Thier bekommt 95 ccm Wasser + 5 ccm Tinct. amara per Schlundsonde.		
120 Minuten	13 ccm	90
150 „	10 „	90
180 „	4 „	90
210 „	3 „	80
240 „	3 „	80
300 „	3 „	70

Versuch II. (Fast unbewegte See.)

Nüchtern.

Zeit	Saftmenge	Acidität
30 Minuten	3 ccm	50
60 „	2 „	45
90 „	0,5 „	45
Das Thier bekommt per Schlundsonde 80 ccm Wasser + 20 ccm Panopepton.		
120 Minuten	7,5 ccm	70
145 „	8 „	70
165 „	7 „	70
205 „	6,6 „	70
225 „	7 „	60
255 „	3 „	60
300 „	2 „	60



Versuch III. (Geringe Dünung, engl. Canal.)

Nüchtern.

Zeit	Saftmenge	Acidität
30 Minuten	6 ccm	45
60 „	5 „	45
120 „	2 „	40
Das Thier erhält per Schlundsonde 80 ccm Wasser + 20 ccm Panopepton.		
140 Minuten	9,5 ccm	70
165 „	8,5 „	70
195 „	6,5 „	70
225 „	4 „	70
255 „	2,2 „	70
300 „	1,5 „	60

Versuch IV. (Mässige Dünung, Golf von Biskaya.)

Nüchtern.

Zeit	Saftmenge	Acidität
30 Minuten	4 ccm	50
60 „	2,5 „	50
120 „	1,5 „	50
Der Hund erhält per Schlundsonde 80 ccm Wasser + 20 ccm Panopepton.		
140 Minuten	6,0 ccm	65
170 „	5,5 „	65
200 „	1,5 „	65
230 „	3,5 „	65
260 „	1,8 „	60
290 „	0,5 „	60

Versuch V. (Sehr grobe See, Mittelmeer.)

Nüchtern.

Zeit	Saftmenge	Acidität
60 Minuten	2 ccm	50
90 „	1 „	50
120 „	0 „	—
Der Hund erhält per Schlundsonde 80 ccm Wasser + 20 ccm Panopepton.		
180 Minuten	4 ccm	60
240 „	2 „	60
300 „	2 „	60
360 „	1 „	60
420 „	0 „	0

Aus diesen Zahlen ergiebt sich ohne Weiteres eine Hemmung der Magensaftsecretion, die scheinbar proportional mit der Stärke der Schiffsbewegungen zunimmt. Entsprechend war auch das allgemeine Verhalten der Thierè. Während sie bei leichter und wenig bewegter See keine Aenderung ihres Verhaltens aufwiesen, machten sie bei schwerer See einen ganz apathischen Eindruck.

Ich hatte noch 2 Hunde mitgenommen, bei denen das innere Ohr nach der alten, von Munk und Baginski angegebenen Operation möglichst vollständig zerstört war. Die Operation führte Herr Professor Rothmann aus, dem ich auch an dieser Stelle hierfür bestens danke.



Die so operirten Thiere wichen in ihrem Verhalten von den anderen Thieren nicht ab; sie waren ebenfalls bei schwerem Seegang ganz apathisch und offensichtlich krank. Dieses Verhalten giebt also keinen Beweis für die ausschlaggebende Rolle der Bogengänge bei der Seekrankheit, freilich auch kein striktes Argument dagegen, da möglicherweise die Bogengänge nicht völlig zerstört waren. Eine anatomische Sicherung der vollständigen Zerstörung konnte aus äusseren Gründen nicht stattfinden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, der Direction des Norddeutschen Lloyd für ihr ausserordentliches Entgegenkommen meinen besten Dank auszusprechen.

VIII.

Aus der I. med. Univ.-Klinik in Wien (Hofrath Prof. C. v. Noorden).

Natur und Entstehung der Kroenig'schen Lungenspitzenatelectase.

Von

Dr. **Ludwig Hofbauer.**

(Mit 1 Curve im Text.)

Seitdem Kroenig auf eine Verdichtung der Lungenspitzen als regelmässigen Befund bei behinderter Nasenathmung aufmerksam gemacht und insbesondere vor der Deutung, als sei diese Erscheinung durch Tuberculose der Lungenspitze bedingt, gewarnt hatte, ist dieser typische Befund von vielen Seiten bestätigt worden. Die Natur und Entstehung dieser eigenthümlichen Atelectase aber glaubte man durch die Supposition genügend erklärt zu haben, die Collapsinduration der Spitze sei durch Staubinhalation bedingt und der chronisch-fibrösen interstitiellen Bronchitis bei vernarbter Tuberculose und bei abgelaufener Pneumonie gleichzustellen.

„Warum[1]) erkranken denn gerade die Lungenspitzen zuerst, und weshalb besonders die rechte? Nach Kroenig sei dies so zu erklären, dass die Lungenspitzen sich, abgesehen von pathologischen Veränderungen am Skelett, schon anatomisch-pathologisch anders verhalten als die übrigen Lungenpartien; infolge ihrer extrathoracalen Lage und Art der Abzweigung der Spitzenbronchen vom Hauptbronchus resultirt eine Erhöhung des Inspirationszuges und eine Verminderung des Exspirationsdruckes in den Lungenspitzen. Hier werden deshalb mit der Inspirationsluft aufgenommene corpusculäre Elemente zuerst abgelagert, wie durch Inhalationsversuche und durch Sectionsbefunde bei pneumokoniotischen Erkrankungen bestätigt worden ist. Der gesteigerte Inspirationszug ist es auch, der die Prävalenz der rechten Spitze bedingt. Er hat seinen Grund in der grösseren Weite des rechten Spitzenbronchus und in seiner umfangreichen Verzweigung ....

Wodurch entsteht nun die Collapsinduration? Durch Staubinhalation infolge behinderter Nasenathmung. Die Luft gelangt also schlecht vorgewärmt und vor allem mangelhaft filtrirt, beladen mit den in ihr suspendirten corpusculären Elementen (vor allem Staub) in Pharynx, Larynx, Trachea und Bronchien, und ruft hier chronische Reizzustände hervor.... Von den grösseren Bronchien greift der Katarrh auf die kleineren, von da auf die Alveolen über. Dann kommt es zur Hyperplasie des interstitiellen Lungengewebes, das sich allmählich zu festem Narbengewebe verdichtet (bindegewebige Induration). Infolge der Verdickung der Scheidewände und des Druckes des Gewebes werden die erkrankten Partien luftleer und verfallen der collaptiven Schrumpfung. Der Vorgang ist ganz analog dem von der Pneumokoniose her bekannten. Die Collapsinduration Kroenig's ist demnach eine besondere Form der chronisch-fibrösen interstitiellen Bronchitis, wie wir sie z. B. auch bei vernarbter Tuberculose, bei abgelaufener Pneumonie etc. sehen."

---

1) Blümel, Münchener med. Wochenschr. 1908. S. 1576.



Diese Erklärung musste schon deshalb Zweifel erregen, weil die supponirten physiologischen Prämissen nicht ganz einwandsfrei erscheinen. Dass infolge der Abzweigung des Spitzenbronchus vom Hauptbronchus eine Erhöhung des Inspirationszuges eintrete, ist zumindest zu bezweifeln, ebenso wird die supponirte „Verminderung des Exspirationsdruckes" schon deshalb Zweifeln begegnen, weil es beim normalen Menschen niemals zur Ausbildung eines Exspirationsdruckes überhaupt kommt und kommen darf. Schon geringe Druckgrössen erzielen, wie Gerhard[1]) zeigen konnte, schwerste Schädigungen des pulmonalen Kreislaufes. Vielmehr erfolgt die Exspiration infolge der elastischen bei der Inspiration geweckten Kräfte, ohne jeden positiven Druck.

Andererseits wissen wir seit langem, dass die Spitzenatelectase beim Mundathmer leicht zum Verschwinden gebracht werden kann, wenn man die betreffende, damit behaftete Person veranlasst, wenn auch nur kurze Zeit tief Athem zu holen, womöglich durch die Nase. Alsbald kehren dann normale Verhältnisse zurück, und diese so und so oft gemachte Erfahrung erweist, dass die Collapsinduration keineswegs als „eine besondere Form der chronischen, fibrös-interstitiellen Bronchitis, wie wir sie z. B. auch bei vernarbter Tuberculose, bei abgelaufener Pneumonie etc. sehen", betrachtet werden darf. Es handelt sich vielmehr hier lediglich, wie dieser Versuch zeigt, um eine Luftverarmung der Lungenspitze, ohne jedwede gewebliche Veränderung.

Dieser Versuch gab aber auch einen Hinweis darauf, wodurch vielleicht diese Luftverarmung bedingt sein könnte. Er liess den Gedanken aufkommen, ob nicht vielleicht bei Mundathmung ein anderer respiratorischer Mechanismus in Function trete, als bei der normalen Athmung durch die Nase.

Um nach dieser Richtung Sicherheit zu erlangen, machte ich Feststellungen betreffs des Athemmechanismus bei Normalen einerseits, bei Mundathmern andererseits mittels pneumographischer Aufnahmen. Den betreffenden Versuchspersonen wurde ein Marey'scher Pneumograph an den unteren Thoraxpartien in gewöhnlicher Weise umgeschnallt, ein zweiter behufs Aufnahme der respiratorischen Bewegungen der Lungenspitzen über denselben. Da der Pneumograph daselbst wegen der eigenthümlichen Formation der oberen Brustabschnitte nicht genügend befestigt gewesen wäre, wenn ich lediglich ein circuläres Band oberhalb der Schultern, also am unteren Halsende, hätte die beiden Branchen des Apparates verbinden lassen, so musste ausserdem eine Zirkeltour (an einer Seite zumindest) unterhalb der Achsel laufend, diese beiden Bandantheile von vorn nach rückwärts verbinden.

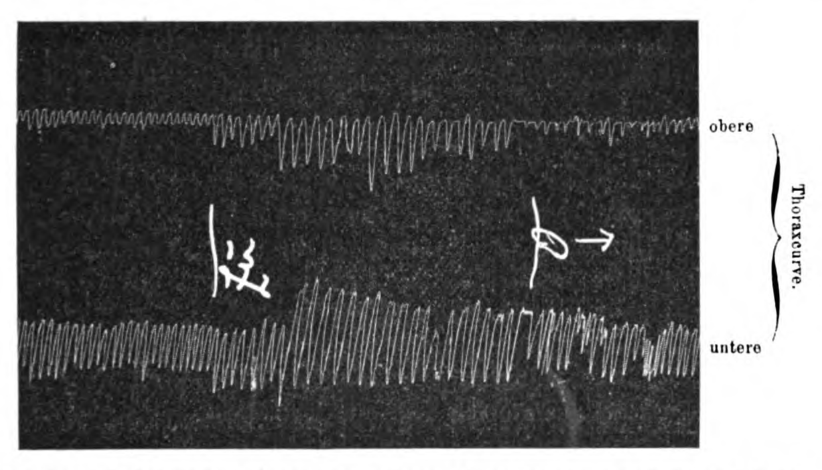
Mittels dieser Versuchstechnik liess sich nun ermitteln, dass beim Normalen die Lungenspitzen respiratorisch keine wesentliche Aenderungen aufweisen, wenn man ihn auffordert, bei geöffnetem Munde zu athmen. Hingegen zeigt der an Mundathmung Gewöhnte eine ganz ausgesprochene Vergrösserung der bei ihm minimalen Ausschläge des mit dem oben angelegten Pneumographen verbundenen Marey'schen Schreibers dann, wenn

1) Gerhard, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55.

man ihn auffordert, den Mund zu schliessen und dadurch zwingt, durch die Nase Athem zu holen. Diese Vergrösserung der Athembewegungen der oberen Brustkastenparthien bis zur Norm hält beim Mundathmer nur solange an, als er gezwungen wird, durch die Nase Athem zu holen und macht sofort den vorher stattgehabten minimalen Ausschlägen Platz, wenn er die Erlaubniss erhält, wieder mit geöffnetem Munde zu athmen (s. Fig.).

An dieser Stelle möchte ich ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht haben, dass die Mundathmer keineswegs etwa weithin sichtbaren offenen Mund aufweisen, sondern dies meistens ganz ausgezeichnet zu verbergen wissen, wie dies ja schon Fraenkel vor Jahren mittheilen konnte:

„Es gehört in der That Aufmerksamkeit dazu, zu sehen, dass die Patientin ausschliesslich durch den Mund zu athmen genöthigt ist. Sie öffnet den Mund anscheinend nur in der Mitte, und zwar nur eben so viel, als nöthig ist, um Luft einzusaugen und wieder von sich auszu-



Pneumographische Aufnahme der oberen und unteren Thoraxbewegung beim Mundathmen. Bei „Zu" erhält Letzterer den Auftrag, den Mund zu schliessen, bei „O" darf er ihn wieder offen halten.

stossen, und schliesst dann in der Respirationspause den Mund, so dass sie wieder diejenigen Muskeln entlastet, die den Unterkiefer zu tragen haben. Bekanntlich wird der Unterkiefer für gewöhnlich nicht von den Muskeln getragen, sondern es bildet sich, nach den Untersuchungen namentlich von Metzger und Donders, ein Saugraum. . . .[1])"

Bevor ich auf die Bedeutung dieser Versuchsresultate für die Auffassung der Kroenig'schen Spitzenatelectase eingehen kann, muss auf Einwände eingegangen werden, welche in letzter Zeit gegen die hier verwendete pneumographische Methodik vorgebracht wurden.

Stähelin und Schütze äussern sich folgendermaassen[2]):

„Etwas zeigen aber unsere Versuche deutlich, dass nämlich eine Differenzirung der verschiedenen Formen von Athemstörungen auf Grund der Pneumographencurve,

1) Fraenkel, Berliner klin. Wochenschr. 1882. S. 389.

2) Stähelin und Schütze, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 75.

wie sie z.B. Hofbauer versucht hat, nicht so einfach ist, dass sie überhaupt unmöglich ist, wenn nicht Brust und Abdomen gleichzeitig registrirt werden. So sind z. B. Hofbauer's Diagnose einer „activen Exspiration“ und seine weiteren Schlussfolgerungen nicht berechtigt. Wir wissen nicht einmal, ob es sich bei dem, was er als Exspiration deutet, wirklich um diese handelt. Sein „actives exspiratorisches Ende“ ist z. B. sicher der Beginn einer neuen Inspiration, was ihm aber entgangen ist, da er nicht von Brust und Abdomen gleichzeitig Curven beschrieben hat. Einen sicheren Aufschluss giebt aber nur die gleichzeitige Registrirung der Luftbewegung, wie sie der Gutzmann'sche Apparat leistet.“

Diese Angriffe auf die pneumographische Untersuchungsmethode würden voraussetzen lassen, dass die Autoren auf Grund von Versuchen mittelst des Pneumographen einerseits und anderer besser functionirender Apparate andererseits die Insufficienz des ersteren beweisen konnten. In Wirklichkeit aber haben die Autoren, soweit die Arbeit dies erkennen lässt, keine vergleichenden Untersuchungen angestellt. Ihre Apparate konnten schon deshalb unmöglich die von mir beschriebenen und reproducirten Veränderungen registriren, weil die Autoren eigenthümliche Versuchsbedingungen wählten. Sie selbst führen als Einwand gegen die Verwendbarkeit ihrer Versuchsresultate an, dass die Versuchsperson gegen einen Widerstand athmen musste. Darüber nun kann gar kein Zweifel bestehen, dass die Athmungsbewegung tiefgehende Veränderungen erfahren **muss**, wenn ein solcher Widerstand eingeschaltet wird. Ich brauche diesbezüglich nur auf die Versuche von Morawitz und Siebeck[1]) und Anderen hinzuweisen. Es darf mithin garnicht wundern, wenn die Autoren mit ihrer Versuchstechnik nicht die bei unveränderter pneumographischer Methodik jederzeit leicht registrirbaren Veränderungen der Atembewegung erzielen konnten. Er erübrigt sich infolge dessen jede weitere Discussion über die Differenz der erhaltenen Resultate. Für den weiteren Leserkreis jedoch möchte ich folgende Thatsachen registrirt haben.

Zur Differentialdiagnostik der Athemstörung habe ich die pneumographische Curve deshalb mit Erfolg verwerthen können, weil die folgende Versuchstechnik dabei befolgt wurde:

1. Haben die Versuchspersonen niemals unter von der Norm abweichenden Verhältnissen geathmet, haben nicht einmal gewusst, dass ihre Athmung verzeichnet wird (und das ist wichtig, weil bei jeder Untersuchung der Athmung dieselbe sofort ihren Typus verliert, wenn die Versuchsperson darauf Einfluss hat.

2. Wurden nur dann die Curven verwendet, wenn dieselben regelmässige und immer stetig wiederkehrende Veränderung aufwiesen.

3. Habe ich erst dann die Curven eines Falles verwendet, wenn der Obductionsbefund die Diagnose bestätigt hatte. Erst nach der Obduction wurden alle zusammengehörigen Fälle — zusammengehörig in Folge der durch den Obducenten bestätigten Diagnose — zusammengestellt und die von all diesen Fällen stammenden Curven auf die gemeinschaftlichen Veränderungen in ihrer Athemcurve geprüft. Auf diese Weise liess sich eine diagnostische Verwertbarkeit der Curve erzielen. Unsere diagnostischen Schlüsse lauten nicht darauf, dass der Bauch oder die Brust früher

1) Morawitz und Siebeck, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 97.



bei der Inspiration oder Exspiration mit ihrer Thätigkeit beginnen, sondern dass bei gewissen Krankheiten die Bewegung des Brustkastens eine bestimmte Veränderung gegenüber der Norm aufweist. Da sich eine solche immer wieder fand und eine solche auch seither immer wieder gefunden werden konnte, und in den einschlägigen Fällen auch bei Nachuntersuchungen immer wieder gefunden wurde, ist an der Richtigkeit meiner Schlüsse nicht zu zweifeln. Als Beispiel erwähne ich die Athemstörungen beim Morbus Basedowii. Eppinger[1]) und Hess haben meine diesbezüglichen Untersuchungen mehrere Jahre nach Abschluss derselben nachgeprüft und deren Richtigkeit vollinhaltlich erwiesen[1]). Ebenso verhält es sich mit allen übrigen pneumographischen seiner Zeit von mir veröffentlichten Versuchsresultaten.

Wenn die Autoren behaupten, „wir wissen nicht einmal, ob es sich bei dem, was er als Exspiration deutet, wirklich um diese handelt", so bedeutet diese Erklärung einen Zweifel an den allerseits anerkannten Gesetzen der physiologischen Graphik. Ueberdies hat einer der besten Kenner graphischer Methodik, Sahli, meine Resultate geprüft und bestätigt.

„Die Pneumographie scheint mir bei kritischer Verwendung der Curven eine nützliche Bereicherung der klinischen Untersuchungsmethoden zu sein und ich reproducire deshalb im Folgenden einige typische Curven nach Hofbauer.

Ich mache speciell aufmerksam auf die verlängerte Exspiration in der Athmungscurve des Pneumothorax. Dieselbe ist bei dieser Krankheit, da in Folge des Fehlens einer eigentlichen Bronchialstenose kein exspiratorischer Stridor zu Stande kommt, durch die gewöhnliche klinische Untersuchung nicht so in die Augen springend wie z. B. beim Bronchialasthma oder stenosirender Bronchitis. Sie lässt sich aber in Uebereinstimmung mit der hier reproducirten graphischen Aufnahme sofort feststellen, wenn man mit dem Auge die Zeitdauer der In- und Exspiration unter Zuhilfenahme einer Sekundenuhr verfolgt" (Lehrbuch d. klin. Untersuchungsmethoden. 5. Aufl. S. 86).

Beweis dafür, wie gut ich wusste, wie verschieden die einzelnen Brustabschnitte bei der Athmung sich verhalten, giebt die von mir in meiner „Semiologie" so oft und oft betonte Thatsache, dass beispielsweise die von den verschiedenen Brustabschnitten gezeichneten pneumographischen Curven keineswegs immer gleichmässige Veränderungen aufweisen. Schon Riegel hatte lange vorher aus diesem Grunde seinen Doppelstethographen construirt und hatte ich ausdrücklich die mittelst dieser Methodik erzielten Resultate in meiner Semiologie citirt. Weil aber diese Technik für die Klinik zu beschwerlich ist, hatte ich nach eingehender Prüfung die leichter durchführbare und daher handlichere Methodik angegeben, die Athemcurve mittelst eines überall leichterdings verwendbaren Apparates, des Taschenpneumographen[2]), aufzunehmen. Ihre Resultate haben sich einwandfrei in der Klinik bewährt, die Einwände von Stähelin und Schütze sind als hinfällig zurückzuweisen.

Die pneumographisch erhobene mangelhafte respiratorische Thätigkeit der obersten Brustkastenabschnitte beim Mundathmer hat nun für die Lungenspitzen folgende Bedeutung:

Diese constant nachweisbare Aenderung des Athemmechanismus

1) Eppinger und Hess, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 68.
2) 22. Congr. f. innere Med. S. 219.



vermag die Kroenig'sche Spitzenatelectase genetisch unserem Verständniss näher zu bringen. Auf Grund vielfacher Untersuchungen ist die Thatsache als sicher zu betrachten, dass der stationäre Luftgehalt einer Lungenpartie wesentlichst abhängig ist von deren functioneller respiratorischer Leistung. Jede einzelne Lungenpartie wird beim Uebergang vom fötalen Leben zum extrauterinen dadurch von einem fleischähnlichen Gewebe zu dem lufthaltigen, dass sie respiratorisch thätig wird. Die zur Athmung nicht herangezogenen Lungenpartien werden auch nicht entfaltet. Jeder völlig entfaltete respiratorisch thätige, lufthaltige Lungenabschnitt verliert seinen Luftgehalt vollständig, wenn er auch nur kurze Zeit vom Athemgeschäft ausgeschaltet wird. Bei Verstopfung oder Unterbindung eines Bronchus oder Bronchiolus wird in kurzer Zeit der Theil der Lunge, den er mit Luft versorgte, luftleer, wenn das Thier am Leben bleibt. Ebenso weiss man auf Grund vielfältiger klinischer Erfahrung, dass bei Stenose einzelner Bronchialäste die zugehörigen Lungenpartien wesentlich an Luft verarmen.

Dadurch wird leicht begreiflich, dass die Lungenspitzen an stationärem Luftgehalt verarmen, collabiren, wenn sie zur Athmung nicht herangezogen werden, wie dies beim Mundathmer der Fall ist. Sie gewinnen ihren normalen Luftgehalt wieder, wenn der Mundathmer angehalten wird, durch die Nase Athem zu holen.

Leicht begreiflich wird die Aenderung des Athemmechanismus beim Mundathmer dann, wenn wir uns ins Gedächtniss zurückzurufen, dass die Athmung der oberen Thoraxpartien nur dann activirt wird, wenn die Athmung auf gewisse Schwierigkeiten stösst und um so ausgeprägter wird, je grösser diese Schwierigkeiten geworden sind. Das Athemholen durch die Nase bedeutet eine wesentliche Verlängerung des Weges von der Aussenluft bis zur Trachea gegenüber dem Athemholen bei geöffnetem Mund. Ausserdem ist letzterer Weg der viel weitere und bietet daher umso weniger Widerstand dem einströmenden Luftstrom.

Der Mundathmer merkt die Schwierigkeit des Luftholens durch die Nase um so mehr, weil seine Nase noch viel enger ist, als die des Normalen, er wählt daher das Athemholen durch den Mund. Bei Tag wird er nach Möglichkeit wenig weit den Mund aufmachen, bei Nacht hingegen entfällt die Controlle des Bewusstseins, der Mund wird weit geöffnet, es entsteht das schnarchende Athmen.

Bei habitueller Athmung durch den Mund nun werden dementsprechend die oberen Brustkastenabschnitte respiratorisch fast garnicht bethätigt. Die in den Lungenspitzen vorhandene Luft wird langsam von dem kreisenden Blut resorbirt und da eine Regeneration bei der mangelhaften respiratorischen Bethätigung in insufficienten Maasse statt hat, kommt es zu einer Verarmung des stationären Luftgehaltes der Lungenspitzen, zur Kroenig'schen Atelectase.

Druck von L. Schumacher in Berlin N.4.



IX.

Aus der physiologischen Abtheilung (Leiter: Dr. A. Bornstein) am Allgemeinen Krankenhause St. Georg in Hamburg.

Ueber den Einfluss des Schmerzes und der Digitalis auf die Herzarbeit des normalen Menschen.

Von

Rudolf Kauffmann,

Medicinalpraktikant.

I. Vorbemerkungen.

Unter den drei Faktoren, welche Strömungs- und Druckverhältnisse im thierischen, speciell im menschlichen Kreislauf beherrschen, der Menge und Beschaffenheit des Blutes, der Herzarbeit und der Thätigkeit der Gefässe, ist die Herzarbeit trotz der vielfachen auf sie gerichteten Untersuchungen noch am wenigsten geklärt.

Drei Methoden zur experimentellen Erforschung der Thätigkeit des Herzens stehen dem Physiologen zur Verfügung: die Beobachtung des isolirten überlebenden Thierherzens, die intravital-vivisectionellen und drittens die noch ganz jungen Methoden der intravitalen Herzforschung ohne operative Eingriffe, allein durch Rückschlüsse aus den Ergebnissen der Erforschung seiner äusserlich messbaren Arbeitserfolge.

Von diesen drei Wegen sind die beiden ersten als die nächstliegenden und anscheinend am sichersten zum Ziele führenden am meisten beschritten: auf den Resultaten der operativen Physiologie beruhen heute fast alle unsere Kenntnisse von der Herzarbeit unter normalen, pathologisch und pharmakologisch veränderten Verhältnissen. Dabei sind unsere Vorstellungen über das unversehrt im Körper schlagende Herz, speciell dessen Arbeitsleistungen, durch diese beiden ersten der drei möglichen Methoden nicht zu einer völlig befriedigenden Vollkommenheit gefördert worden. Die Gründe für diese Thatsache liegen klar: Das Herz als ein recht empfindliches Organ, speciell des Warmblüterkörpers, wird in seinen Functionen durch derartig grobe und eingreifende Verletzungen, wie sie in den Untersuchungsmethoden des isolirten oder operativ freigelegten Herzens gegeben sind, so schwer geschädigt, dass eine directe Uebertragung der so gewonnenen Resultate auf das lebende menschliche Herz nur mit grösster Vorsicht möglich ist; z. B. sind am überlebenden Organe die Wirkungen der Gefässe auf das Herz ausgeschaltet; auch am freipräparirten Herzen kann es schon in Folge der Narkose des Thieres zu erheblichen Aenderungen der Reflexe kommen, ja völlige Reflexumkehr kann eintreten.

So drängte die Forschung in der jüngsten Zeit immer mehr auf den letzten der theoretisch gegebenen drei grossen Untersuchungswege, die intravitale ohne operative Eingriffe, und zwar naturgemäss hier am Menschen selbst.



II. Methoden zur unblutigen Messung der Herzarbeit.

Was nun die für die Messung der Herzarbeit beim Menschen in Betracht kommenden Methoden anlangt, so hat zunächst Otfr. Müller[1]) durch eine Art von Tachogramm, wie es zuerst v. Kries zur Registrirung der Grösse und des Ablaufs der Volumschwankungen des Arterienrohres verwandt hat, Schlüsse auf das Herzschlagvolumen ziehen wollen. Die Deutung seiner Versuchsanordnung hat Otfr. Müller nach der Kritik von Bornstein, v. Kries und Christen[2]) sehr geändert und er verweist auf demnächst zu publicirende Versuche, die seine Deutung stützen sollen. Wenn es auch aus verschiedenen Gründen nicht als sehr wahrscheinlich bezeichnet werden kann, dass diese neue Deutung der Otfr. Müller'schen Versuche richtig ist, so soll doch ein endgültiges Urtheil erst abgegeben werden, wenn diese neuen Versuche der Kritik zugänglich geworden sind. Vorläufig muss die Otfr. Müller'sche Methode als zum mindesten ungeklärt bezeichnet werden.

Einen anderen Weg schlägt die Löwy-Plesch'sche[3]) Methode der Messung des Herzschlagvolumens ein. Sie beruht auf der Ueberlegung, dass man bei bekanntem Sauerstoffverbrauch des Körpers in einem bestimmten Zeitraum durch Messung der O_2-Spannung des arteriellen Blutes und des venösen in der Lunge, sowie aus dem respiratorischen Stoffwechsel die Blutmenge, welche den Transport des verbrauchten Sauerstoffs bewerkstelligt hat, berechnen kann. Jedoch hat die Methode, besonders von der Bohr'schen Schule, ablehnende Kritik erfahren, und manche der erhobenen Einwände sind nicht entkräftigt worden.

Auf einer anderen Ueberlegung aufgebaut ist die Methode der Herzschlagvolumbestimmung mit indifferenten Gasen, wie sie von A. Bornstein[4]) angegeben ist. Dieselbe kann in praxi so ausgeführt werden, dass man die Versuchsperson Sauerstoff aus einem Sacke athmen lässt. Es tritt dadurch der in den Organen absorbirte Stickstoff allmählich in den Sack über, indem er vom Blut von den Organen nach der Lungenoberfläche transportirt wird. Es ist klar, dass die Geschwindigkeit der Ausscheidung, ceteris paribus, durch die Grösse des Minutenvolums bestimmt ist. Die Einzelheiten des Verfahrens mit eingehender Begründung sind in der Publication der Methode nachzusehen.

In jüngster Zeit ist von Zuntz[5]), Müller und Makroff noch eine Modification dieser Methode ausgearbeitet worden, durch Athmung eines völlig irrespirablen Gases, nämlich des Stickoxyduls, das Schlagvolumen des Herzens zu bestimmen. Eine ähnliche Modification haben etwas später A. Krogh und Lindhard[6]) durchgeführt; beide Methoden sind wesentlich complicirter und nicht genauer als die Stickstoffmethode.

1) Otfr. Müller u. Veiel, Naturforscherverss. 1908. — Dieselben, Volkmanns Vorträge. 1910. Nr. 606/608.

2) Diese Zeitschrift. 1911.

3) J. Plesch, Hämodynamische Studien. Diese Zeitschrift.

4) A. Bornstein in Pflüger's Archiv. Bd. 132. S. 307.

5) Zuntz, Müller, Makroff, Zeitschr. f. Balneol. 1911. Bd. 4. No. 14 u. 15.

6) Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 27. S. 100.

Von besonderer Bedeutung sind nun offenbar methodische Untersuchungen über das Herzschlagvolumen und die Herzarbeit beim Menschen für die Pathologie und die Pharmakologie. Haben wir doch für die dem Herzen, speciell dem kranken, innewohnende Kraft keinen besseren Ausdruck als die von ihm in der Zeiteinheit oder bei einer Contraction geleistete Arbeit, in mechanischem Sinne. Klinisch sowohl wie pharmakologisch eröffnen sich hier weite Perspectiven. Ich habe es auf Veranlassung von Herrn Dr. Bornstein unternommen, mit der von ihm geübten Stickstoffmethode der alten, bisher nur am Thiere bearbeiteten Frage nach der Herzarbeit bei Digitalisapplication näher zu treten. Herr Dr. Bornstein war so liebenswürdig, sich selbst als Versuchsperson zur Verfügung zu stellen.

III. Ueber Schlagvolumbestimmung für pharmakologische Zwecke, insbesondere über die Wirkung der Sauerstoffathmung und des Schmerzes.

Ehe ich auf die Resultate meiner Versuche eingehe, muss ich kurz über einige Vorsichtsmaassregeln bei pharmakologischen Versuchen über das Herzschlagvolumen, speciell mit unserer Methode, deren Beobachtung sich uns als nothwendig erwiesen hat, berichten.

Zunächst ist beim Versuch sorgsamste Innehaltung absoluter Körperruhe nothwendig; wie Bornstein nachgewiesen hat, wird das Herzschlagvolumen durch körperliche Arbeit stark vermehrt und können auch scheinbar belanglose Muskelactionen, z. B. Frösteln im kalten Bade, Fehlerquellen abgeben.

Desgleichen ist auf warme Bedeckung der Versuchsperson Wert zu legen, da das Kältegefühl auf der Haut, z. B. des zur Blutdruckmessung entblössten Armes nach früheren Untersuchungen Veränderungen des Blutdrucks zur Folge haben kann.

Auch psychische Ruhe ist, wie bei allen Respirationsversuchen, von grosser Wichtigkeit. Versuche an ungeübten Personen geben stets zu grosse Werthe, und man wird bei jeder neuen Versuchsperson wohl immer eine grössere oder kleinere Anzahl von Vorversuchen verwerfen müssen, ehe man in aufeinander folgenden Versuchen gleiche Resultate findet.

Weiter ist die reine Wirkung der Sauerstoffathmung auf Pulsfrequenz und Blutdruck in Betracht zu ziehen, ehe man an die Kritik pharmakologischer Versuche herantreten kann. Ueber diesen Punkt existiren nur sehr wenige Angaben in der Literatur. In einer Anzahl mit grösster Sorgfalt ausgeführter Versuche von Benedikt und Higgins[1]), sowie neuerdings von Parkinson[2]), constatirten diese Untersucher, ebenso wie früher Quinqnaud[3]) und A. Löwy[4]), bei der Mehrzahl ihrer gesunden Versuchspersonen unter dem Einfluss reiner Sauerstoffathmung

1) Americ. Journ. of Phys. 1911. Vol. 28. p. 1.
2) Journ. of Physiol. 1912. Vol. 44. p. 51.
3) C. R. de la société de biolog. 1884. p. 687.
4) Unters. über die Resp. u. Circ.; Berlin. 1895. Hirschwald. S. 143.



eine Abnahme der Pulsfrequenz um ca. 2—4 Schläge in der Minute. Der Blutdruck wurde stets unverändert gefunden. Unsere Normalversuche gaben uns einen gewissen Anhalt über das Verhalten der Pulsfrequenz unserer Versuchsperson; dieselbe sank im Mittel von 67,5 auf 62,2. Diese Werthe scheinen uns jedoch deswegen nicht absolut beweisend für eine thatsächliche Herabsetzung der Pulsfrequenz zu sein, weil die Messungen bei Luftathmung zu Beginn der Ruheperiode angestellt wurden. Wir haben deshalb nach Abschluss unserer übrigen Versuche noch zwei solche angestellt, die uns über diesen Punkt sicheren Aufschluss geben sollten. Die Versuchsanordnung war folgende (etwa analog der Abb. 1 in Pflüger's Arch., Bd. 132, S. 308):

An unser Kreuzrohr schlossen wir 2 Säcke an, einen mit ca. 5, den anderen mit ca. 20 Litern 98 proz. Sauerstoffs gefüllt. An dem dritten Kreuzarm befand sich die Kalipatrone zur CO_2-Absorption mit dem sicher abschliessenden Mundstück, welches wir auch in unsern übrigen Versuchen verwandten. Der vierte Kreuzarm war mit Schlauchansatz und Quetschhahn versehen. Nachdem nun die Versuchsperson 5 Minuten lang auf ihrem gewohnten Lager absolute Ruhe bei Luftathmung durch den Mund innegehalten hatte, wurden Blutdruck und Pulsfrequenz festgestellt. Dann wurde der Weg zur Aussenluft verschlossen und der 5-Litersack zur Athmung freigegeben. In diesen wurde nun wie bei unsern anderen Versuchen zur Ermittelung der Residualluft, mehrmals kräftig ein- und ausgeathmet, wodurch eine möglichste Verdünnung des im Lungenraum vorhandenen Stickstoffs erreicht wurde — nach unsern Analysen auf ca. 10 bis 12 pCt. —, und dann nach Verschluss des ersten der grosse Sack geöffnet. In nun folgenden 6 Minuten fast reiner Sauerstoffathmung wurde Pulsfrequenz und Blutdruck abwechselnd, wie vorher, zweimal bestimmt.

Die Resultate setze ich hierher:

Dr. B. 26. 5.	Puls	Blutdruck				Ampl.-Freq.-Prod.
		Syst.	Diast.	Mittel	Ampl.	
3' Luft	74	121	86	103,5	35	2555
3' O_2	69	115	85	100	30	2070
6' O_2	69	120	85	102,5	35	2415
Luft	76	116	86	101	30	2280
27. 5.						
Luft	72	121	86	103,5	35	2310
3' O_2	72	117	86	101,5	31	2230
6' O_2	72	116	86	101	30	2160
Luft	76	118	86	102	32	2432

Wir sehen, dass ein nur geringer und nicht regelmässiger Einfluss des Sauerstoffüberschusses auf die Pulsfrequenz und den Blutdruck zu constatiren ist und dürfen somit annehmen, dass die bei unsern Digitalisversuchen gewonnenen Resultate nicht sehr durch Nebenwirkungen der O_2-Athmung veruntreut sind.

Anders dagegen verhielt sich eine zweite jugendliche und an



Respirationsversuche gewohnte Versuchsperson, die uns nachstehende Werthe ergab:

Dr. G. 17. 5.	Puls	Blutdruck				Ampl.-Freq.-Prod.
		Syst.	Diast.	Mittel	Ampl.	
Luft	70	105	70	87	35	2450
3′ O_2	52	103	69	86	34	1768
6′ O_2	53	103	71	87	32	1696
3′ Luft	51	102	68	85	34	1696
6′ „	56	101	70	85	31	1736
9′ „	64	101	70	85	31	1984
11′ „	68	104	68	86	36	2448

Hier ist die Herabsetzung der Pulsfrequenz eine erhebliche: es scheint also jedenfalls gerathen, vor Beurtheilung einer pharmakologischen Versuchsreihe bei jeder Versuchsperson das Verhalten von Puls und Blutdruck bei reiner O_2-Athmung festzustellen.

Sodann hat nach unsern Versuchen der Schmerz einen bemerkenswerthen Einfluss auf die Herzarbeit. Wir fanden bei einigen unserer Digalenversuche ganz besonders hohe Stickstoffwerthe; nachträglich fiel uns auf, dass, wenigstens bei den letzten dieser Versuche, die Injection nicht ganz glatt gelungen war, so dass infolge Austretens von Injectionsflüssigkeit in das Unterhautzellgewebe an der Einstichstelle während des Versuches ein mehr weniger lebhafter Schmerz bestanden hatte. Es lag also für uns die Vermuthung nahe, dass der Schmerz die Ursache der erhöhten Herzarbeit gewesen war; um darüber Gewissheit zu erlangen, machten wir einige Versuche, während welcher die Versuchsperson sich durch kräftiges Anziehen einer Klemmschraube über dem Nagelglied eines Fingers einen ziemlich beträchtlichen Schmerz bereitete. Die Resultate bestätigten uns unsere Annahme; ich stelle dieselben in folgender Tabelle unter unseren Normalwerthen zusammen:

Bemerkungen	I. ccm N i. d. erst. 3′	II. ccm N i. d. erst. 6′	III. Blutdruck Beginn	IV. Blutdruck Ende	V. Pulsfrequenz Beginn	VI. Pulsfrequenz Ende
normal	36,59	54,95	78—104	78—107	60	58
„	38,13	52,75	78—109	78—106	72	64
„	38,68	51,75	77—109	78—107	68	61
„	36,71	43,51	82—100	77—104	70	66
Mittel	37,54	51,69	91,3		67,5	62,2
Schmerz-V.						
20. 5. „	41,90	60,84	85—122		66	60
21. 5. „	47,20	64,73	83—118	92—125	72	64
22. 5. „	40,06	59,93	78—120	92—129	76	63
23. 5. „	39,23	57,52	83—118	92—123		

Wir sehen aus diesen Zahlen nun in der That, dass Schmerz die Stickstoffausscheidung, d. h. auch das Minutenvolum erheblich zu steigern vermag, dass dabei der Blutdruck steigt und die Pulsfrequenz nicht zunimmt — mithin auch das Schlagvolum vergrössert ist. In folgender Tabelle sind



die zugehörigen relativen Werthe der Herzarbeit, der Schlag- und Minutenvolumina berechnet:

		Min.-Vol. in Versuch von 3' Dauer	Min.-Vol. in Versuch von 6' Dauer	Schlag-Vol. 3'	Schlag-Vol. 6'	Herzarbeit pr. Min. 3'	Herzarbeit pr. Min. 6'	H.-A. pro Schlag 3'	H.-A. pro Schlag 6'
1.	Vers. 20. 5.	1,308	1,32	1,185	1,401	1,369	1,619	1,453	1,720
2.	21. 5.	1,682	1,461	1,251	1,454	1,480	1,720	1,487	1,728
3.	22. 5.	1,273	1,291	1,062	1,326	1,648	1,583	1,303	1,627
4.	23. 5.	1,119	1,206	1,057	1,219	1,224	1,413	1,238	1,135

Angesichts der z. Th. auffallend hohen Werthe für die Herzarbeit (1,72 in Vers. 1 und 2, 1,62 in Vers. 2) sei bemerkt, dass in den ersten Versuchen vielleicht unter dem Einfluss der Schmerzempfindung die Athmung etwas vertieft und beschleunigt war, und dass dadurch eine gewisse, nach früheren Untersuchungen von Bornstein jedenfalls nicht allzuhoch zu veranschlagende Erhöhung der Herzarbeit bedingt sein kann. In den letzten Versuchen jedoch wurde eine verstärkte Athmung vermieden, aber auch hier haben wir noch eine beträchtliche Erhöhung der Ausscheidungswerthe und der Herzarbeit zu constatiren. Danach wird man bei allen pharmakologischen Experimenten, bei denen die Einverleibung des Arzneimittels mit Schmerz verbunden ist, z. B. bei schmerzhaften Injectionen auf die von uns festgestellte Wirkung des Schmerzes auf die Herzarbeit Rücksicht zu nehmen haben. Diese Resultate stellen auch eine Stütze dar für die Auffassung, welche die günstige Wirkung der Aetherinjectionen bei Collapsen auf eine reflectorische Herzreizung mitzurückführt.

Was unsere Normalwerthe anlangt, so zeigen dieselben unter sich eine befriedigende Uebereinstimmung. Die Versuche von 3 Minuten Dauer schwanken mit einem maximalen Unterschied von 3 pCt., die 6 Minuten dauernden mit einer Abweichung von 6 pCt. um den Mittelwerth. Nach den sonstigen, an anderer Stelle discutirten, in der Methode liegenden Fehlerquellen ist ein besseres Resultat nicht zu erwarten. Es zeigt aber, dass es jedenfalls Versuchspersonen giebt, bei denen das unter identischen Verhältnissen gemessene Minutenvolum nur sehr geringen Schwankungen unterworfen ist, was im Gegensatz zu den bei der Plesch-schen Methode beobachteten grossen Schwankungen, die Schapals[1]) mittheilt, sehr bemerkenswerth ist. Die in unserer Normaltabelle wiedergegebenen Stickstoffwerthe sind erheblich höher, als diejenigen Bornstein's in seiner früheren Publication an der gleichen Versuchsperson festgestellten; diese Differenzen dürften einerseits darauf beruhen, dass das Körpergewicht der Versuchsperson durch Fettansatz zugenommen hat, demgemäss auch die von den Geweben absorbirten N-Mengen, welche ja eine besondere Affinität zum Fettgewebe haben, gestiegen sind. Zweitens sind die damaligen Versuche stets in nüchternem Zustande angestellt worden, sofort nach dem Aufstehen am frühen Morgen an Ort und Stelle, während aus äusseren Gründen unsere neueren Versuche nach dem ersten

1) Diese Zeitschrift. 1912.



Frühstück (Kaffee, Brot und Butter) nach $^1/_4$stündigem Wege zum Laboratorium zur Ausführung gelangten.

Es mag noch bemerkt werden, dass es nicht zulässig ist, aus diesen Zahlen absolute Werthe zu berechnen, wie Krogh und Lindhard[1]) es tun. Es werden nämlich unter den von uns innegehaltenen Versuchsbedingungen noch Stickstoffmengen in die Athemluft ausgeschieden, die nicht aus dem Blute, sondern aus der Lunge selbst stammen. Für vergleichende Werthe ist, wie eine kleine Rechnung zeigt, der so entstehende Fehler relativ gering, will man aber absolute Zahlen berechnen, so müssen nothwendigerweise unmögliche Zahlen resultiren. Will man nach der Stickstoffmethode absolute Messungen vornehmen, so kann man sich z. B. an die von Bornstein (Fortschr. der Mediz. 1912) beschriebene Methodik der kurz dauernden Versuche halten. Berücksichtigt man dies, so stehen die von Krogh und Lindhard nach ihrer modificirten Methode angestellten Versuche in erfreulicher Uebereinstimmung mit denen Bornstein's. Krogh und Lindhard finden durch mittlere körperliche Arbeit eine Vermehrung des Minutenvolums von $2^1/_2$—5 auf 18—21 Liter, Bornstein durch eine mit etwa dem gleichen O_2-Verbrauch einhergehende Arbeitsleistung eine Steigerung auf das 4—8fache, was offenbar das Gleiche bedeutet.

Nach dieser Discussion der Methodik, die uns in aller Ausführlichkeit nöthig erschien, können wir jetzt zur Frage der Wirkung der Digitalis auf den Kreislauf übergehen.

IV. Litteraturübersicht.

Seitdem Blake im Jahre 1839 zum ersten Male unter Digitalis Blutdrucksteigerung beobachtet hatte, und diese Angabe von Lenz und Traube[2]) Bestätigung erfahren hatte, sind zahlreiche Untersuchungen über den Entstehungsmechanismus dieser Erscheinung angestellt worden. Zuerst stellte Böhm[3]) am Froschherzen eine Vergrösserung des Schlagvolums bei Digitalis-Zuleitung fest. Später, 1876, beobachtete Schmiedeberg mit besseren Untersuchungsmethoden ebenfalls am Froschherzen unter dem Einfluss des Digitalins Vergrösserung des Herzschlagvolums, Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, im weiteren Verlauf der Vergiftung Herzperistaltik und systolischen Stillstand. Für das isolirte, von Gefässfüllung und secundären Einflüssen unabhängige, in einem künstlichen Kreislauf schlagende Froschherz wurden diese Beobachtungen durch Williams[4]) und Andere bestätigt. Schmiedeberg[5]) und seine Schule führten diese ganz charakteristischen Erscheinungen bei der Digitalisvergiftung des Kaltblüterherzens auf eine Elasticitätsveränderung desselben zurück, und schrieben ausser ihr der Droge keine weiteren Einwirkungen auf den Kreislauf zu.

1) l. c.
2) Ges. Beitr. z. Phys. u. Path. Bd. 1. S. 252.
3) Pflüger's Archiv. Bd. 5. S. 153.
4) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 1880. Bd. 13. S. 1.
5) Lehrb. d. Arzneimittellehre. 1895. S. 170.



Erst O. Frank[1]) hat mit einer sehr vollkommenen Versuchsanordnung Beobachtungen gemacht, die ihn veranlassten, vor einer directen Verwerthung am Froschherzen gewonnener Resultate zur Erklärung der Blutdrucksteigerung am gesunden Säugethier und am Menschen zu warnen.

Zuerst für das Warmblüterherz nachgewiesen wurde dieselbe Digitaliswirkung, welche das Froschherz erfährt, von Tschistowitsch[2]) und von Bock[3]) mit seinem bekannten Widerstandsapparat, der das Gefässsystem des Körpers durch einen künstlichen Kreislauf mit einem leicht regulirbaren Widerstand ersetzte.

Am isolirten und nach Langendorff durchbluteten Kaninchenherzen constatirten Hedbom[4]) und nach ihm Mayer und Braun[5]) die Verstärkung der Contractionen beider Kammern.

Mit einer besonders hierzu ausgearbeiteten Durchblutungsvorrichtung, welche völlige Constanz von Temperatur und Durchströmungsgeschwindigkeit garantirte, haben darauf Gottlieb und Magnus[6]) Versuche mit Digitalis am isolirten Katzenherzen angestellt; es gelang ihnen dabei, den Verlauf der Vergiftung auf eine längere Zeit auszudehnen und besonders die Anfangsstadien derselben, die mit Wahrscheinlichkeit dem therapeutischen Stadium am Menschen entsprechen, genau zu beobachten; die Controle der Herzarbeit geschah mittelst Häkchenschreibung; hierbei constatirten auch sie aus ihren Curven eine ausgesprochene, bis zum systolischen Stillstand fortschreitende Verstärkung der Contractionsstellung des Herzens bei gleichzeitiger Vertiefung des diastolischen Fusspunktes der Pulsamplitude und Verlangsamung und Regularisirung des Schlagrhythmus. Zur Feststellung der bei jeder Contraction geleisteten Herzarbeit stellten sie noch besondere Versuche an, und fanden dabei eine Erhöhung derselben auf das 2,3- bis 3,4 fache des Normalen. Damit war die für Froschherzen sicher festgestellte Wirkung der Digitalis auch für das Säugethierherz — wenigstens das isolirte — ebenfalls einwandsfrei bewiesen.

Zugleich aber hatten sich die Angaben gehäuft, welche eine stärkere Gefässwirkung neben der Vermehrung der Herzarbeit in der Digitalisvergiftung verlangten.

Schon Traube[7]) hatte die Blutdrucksteigerung durch Reizung des vasomotorischen Centrums erklären wollen, wurde aber durch Görtz[8]) unter Böhm's Leitung widerlegt, welcher auch nach Durchschneidung des Halsmarkes mit Digitalis Blutdruckerhöhung erzielte. Weiterhin jedoch wurde die Gefässwirkung behauptet auf Grund directer Beobachtung der Gefässe in der Schwimmhaut des Frosches von Galon und Fother-

1) Sitzungsber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. München 1897. H. 2.
2) Centralbl. f. Physiol. 1897. Bd. 1. S. 134.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898. Bd. 41. S. 158.
4) Ebenda. 1898. Bd. 41. S. 169.
5) Sitzungsber. d. Wiener Akademie. Bd. 108. H. 3.
6) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51. S. 30.
7) Berl. klin. Wochenschr. 1871. No. 31.
8) Inaug.-Diss. Dorpat 1873.



gill[1]), sowie im Kaninchenohr von Klug[2]). Doch konnte hier auch Austrocknungswirkung vorgelegen haben.

Englische Autoren — Donaldson und Stevens[3]) — haben Durchströmungsversuche an überlebenden Organen angestellt und bei Digitaliszuleitung eine Verringerung der Ausflussgeschwindigkeit beobachtet; dasselbe wurde für überlebende Warmblüterorgane bestätigt von Schäfer[4]), sowie von Kobert[5]) und dessen Schülern, die eine ganze Anzahl Digitalisglykoside auf diese Weise untersuchten.

Zum ersten Male am lebenden Thierkörper prüften das Verhalten der Blutgefässe (in der Digitalisvergiftung) Brunton und Tunicliffe[6]): sie brachten durch Vagusreizung bei normalen und digalenvergifteten Kaninchen das Herz zum Stillstand und controlirten dann die Curve des Blutdruckabfalls; dabei sahen sie diejenige der vergifteten Thiere viel seichter verlaufen, als bei den normalen, woraus sie schliessen durften, dass sich die Gefässe der ersteren in einem stärkeren Contractionszustand befanden.

Weiter controlirte Pick[7]) an Hunden die Blutmenge, von denen bestimmte Gefässgebiete in derselben Zeit vor und nach Einverleibung von pharmaceutischen Agentien durchströmt wurden, und konnte auch auf diesem Wege eine nachher bedingte Gefässverengerung in den meisten Körpertheilen unter Digitalis nachweisen.

Ganz umfassende und ausserordentlich beweiskräftige Versuche über diesen Punkt stammen von Gottlieb und Magnus[8]): sie beobachteten an Hunden vor und nach der Injection von verschiedenen Körpern der Digitalisreihe die der Vena meseraica und femoralis entströmende Blutmenge und controlirten zugleich plethysmographisch das Volumen von Extremität, Milz, Niere und Darm: dabei konnten sie nun auf Grund der gewonnenen Curven die hochgradige contrahirende Wirkung sämmtlicher Digitaliskörper auf alle Gefässprovinzen nachweisen; und zwar konnten sie feststellen, dass diese Wirkung beim Digitoxin eine allgemeine, überall gleich starke ist, bei den übrigen Digitalissubstanzen jedoch im Splanchnicusgebiet so erheblich überwiegt, dass das hier herausgetriebene Blut die etwas weniger von dem Gifte angegriffenen Gefässe der Extremitäten compensatorisch erweitert, und dabei unter Blutdruckerhöhung eine starke Volumzunahme derselben herbeiführt. Das aber nur bei hochgradig toxischen Dosen.

Den Schlussstein in der Untersuchungsreihe über die Gefässwirkung der Digitalis am Warmblüter setzte K. Tigerstedt[9]), indem er unter fortlaufender Aufzeichnung des Blutdrucks das Herzschlagvolumen mittelst einer Tigerstedt'schen Stromuhr, die in die Aorta eingeschaltet war,

1) Galon, Thèse Paris. 1861; Fothergill, Brit. med. Journ. 1871. p. 5.
2) du Bois' Arch. f. Physiol. 1880. S. 471.
3) Journ. of Physiol. 1883. Vol. 4.
4) In S. Ringer and Sainsbury, Med. and Chir. Soc. Transactions. 1884.
5) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22. S. 177.
6) Journ. of Physiol. 1896. Vol. 20. p. 354.
7) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899. Bd. 42. S. 399.
8) Ebenda. 1902. Bd. 47. S. 138.
9) Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 20. S. 115.



maass und das Verhalten beider miteinander im Vergleich setzte. Dabei fand er das Secundenvolum bei Digitalin- und Strophantusvergiftung nur wenig und keineswegs regelmässig vergrössert, meist nur gleich nach der Injection, während der Blutdruck regelmässig im Laufe der Vergiftung ganz erheblich anstieg und ein Maximum erst erreichte, wenn das Secundenvolum längst zu fallen begonnen hatte, so dass die beiden Curven in der zweiten Hälfte der Vergiftung auseinanderstrebten.

All diese Versuche lassen also als die Hauptursache der Blutdrucksteigerung beim Thiere nicht eine Vergrösserung des Schlagvolums, sondern die Gefässcontraction erkennen.

Wie steht es nun aber mit der Wirkung der Digitalis auf den Menschen, zunächst auf den gesunden, sodann auf den kreislaufkranken; bewirkt sie auch an ihm neben einer Verstärkung der Herzarbeit ausgedehnte Gefässcontractionen? Bei der Uebertragung am Thier auf blutigem Wege gewonnener Resultate auf den Menschen ist, wie schon angedeutet, ja stets die grösste Vorsicht geboten. Auch stellten sich bei der klinischen Beobachtung der Digitaliswirkung bald Thatsachen heraus, die mit den am Versuchsthier gewonnenen Resultaten nicht in Einklang gebracht werden konnten, z. B., dass gerade bei günstiger Beeinflussung eines decompensirten Kreislaufs der Blutdruck keineswegs immer zu steigen braucht, im Gegentheil dabei nicht selten von abnormer Höhe zur Norm herabfällt. Auch schien die bei kräftiger Heilwirkung der Digitalis meist auftretende Diurese im Widerspruch zu stehen mit den Beobachtungen von Gottlieb und Magnus, die eine Contraction der Nierengefässe — allerdings bei relativ viel höheren Dosen — festgestellt hatten.

Bald machte sich daher das Bedürfniss nach experimenteller Erforschung der Digitaliswirkung auf den gesunden und kranken Menschen geltend. Jedoch aus Mangel an geeigneten Methoden zur Messung der Herzarbeit sind bisher nur wenige Untersuchungen in diesem Sinne vorgenommen worden.

So berichten Vagt und Eychmüller[1]) über Versuche mit intravenöser Injection von Digalen und Strophanthus am gesunden und kranken Menschen. Vagt injicirte Studenten mit gesundem Herzen, die auf einem Lehnstuhl in bequemer Haltung zur Ruhe gekommen waren, 1 mg Strophantin intravenös und controlirt danach während $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunden mittelst des Tachogramms der Art. subclavia die Pulsgrösse, mit dem Plethysmographen am rechten Arm den Contractionszustand der peripheren Gefässe und mit dem Riva-Rocci'schen Apparat den Blutdruck.

Er kommt durch Vergleich seiner Strophanthinversuche mit solchen, bei welchen eine Scheininjection mit leerer Spritze ausgeführt wurde, zu dem Resultat, dass keine Aenderung in dem Contractionszustand und der Reactionsfähigkeit der Gefässe durch Strophanthin hervorgerufen wird. Eine leichte Senkung der Plethysmogrammcurve während der Vorbereitungen zur Injection und beim Einstich zeigte sich sowohl bei den

1) Vagt, Med. Klin. 1909. — Eychmüller, Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 37.



Strophanthin- wie Scheinversuchen, sonst wiesen die Curven im weiteren Verlauf keine für Strophanthin irgendwie charakteristische Veränderungen auf. Auf Grund eben dieser Beobachtungen glaubt Vagt auch an dem Vorhandensein der von Gottlieb und Magnus für das Thier sicher gestellten Blutverdrängung aus dem Splanchnicusgebiet beim Menschen, wenigstens dem normalen, zweifeln zu müssen: eine solche hätte sich unbedingt durch Ansteigen der Plethysmogrammcurve documentiren müssen. Dagegen liest er aus seinen Tachogrammen, die bei Strophanthininjection eine Erhöhung des systolischen Flammenzipfels und eine Verbreiterung des Niveaus bei herabgesetzter Pulsfrequenz zeigten, eine für das Strophanthin charakteristische Zunahme des Schlagvolums und Verstärkung der Herzarbeit ab. Der Blutdruck war in seinen Versuchen, wenn auch mässig, so doch nachweisbar gestiegen.

Auf Grund dieser seiner Versuchsresultate kommt Vagt zu dem Schluss, dass die Blutdrucksteigerung beim gesunden Menschen nach Strophanthininjectionen im Wesentlichen durch Zunahme des Herzschlagvolumens trotz herabgesetzter Pulsfrequenz zu Stande kommt, dass die Gefässweite in der Peripherie unverändert bleibt, und eine ausgedehnte Contraction im Splanchnicusgebiet als unwahrscheinlich bezeichnet werden muss. Diese letzte Annahme glaubt schliesslich Eychmüller[1]) in darauf gerichteten Versuchen, in denen er die Weite der Darmgefässe mittelst einer Rectumpelotte controlirte, sichergestellt zu haben; im übrigen bestätigt er die Vagt'schen Resultate.

Zur Kritik dieser Versuche wird zu berücksichtigen sein, worauf auch Gottlieb und Meyer in ihrem Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie hinweisen, dass sehr häufig Proceduren, wie Digalen- und Strophanthininjectionen, Bäder u. dergl., am gesunden Menschen überhaupt nur eine relativ geringere Wirkung hervorrufen können als im vivisectorischen Experimente, zumal an dem unter optimalen Bedingungen arbeitenden Herzen, namentlich wenn man sie mit Aenderungen der Herzarbeit vergleicht, wie sie z. B. durch Muskelarbeit physiologischer Weise verursacht werden. Ausserdem ist 1 ccm (= 1 mg) Strophantinlösung für den Gesunden eine so geringe Dose, dass man kaum von ihr ausgesprochene Wirkung auf Herz und Kreislauf erwarten darf. So erklärt sich wohl ungezwungen das Ausbleiben einer Gefässwirkung bei den Vagt-Eychmüller'schen Versuchen. Aus ihren Tachogrammen vollends, bei der dieser Methode anhaftenden Unsicherheit, bindende Schlüsse auf die Herzarbeit zu ziehen, erscheint kaum zulässig.

V. Eigene Versuche.

In folgender Tabelle nun sind die Resultate, welche wir bei unseren Versuchen mit der Bornstein'schen Stickstoffmethode erhielten: Stickstoffausscheidung, Pulsfrequenz und Blutdruck, zusammengestellt.

Als Normalwert ist der aus unsern Versuchen S. 169 gezogene Mittelwerth angeführt.

Wir injicirten jedesmal 2 ccm Digalen (Digitox. solub. Cloetta) in

1) l. c.

die Vena mediana des rechten Armes; die Blutdruckmanschette befand sich am linken Arm. Für die Beurtheilung unserer Resultate ist es wichtig, dass wir den Versuch erst 5 Minuten nach vollendeter Injection begannen.

Es ist zu bemerken, dass, mit Ausnahme des ersten Males, nur einige Stunden ein vielleicht psychisch bedingter Druck in der Herzgegend gespürt wurde, keinerlei Aenderungen des Befindens sich bemerkbar machten.

	I.	II. ccm N in den ersten 3′	III. ccm N in 6′	IV. Blutdruck Beginn	V. Blutdruck Ende d. V.	VI. Pulsfrequenz Beginn	VII. Ende
	Normal-Mittelwerthe	37,54	51,69	78–107=(91,3)=78–105,2		67,5	62,2
1.	1. 4. 2 ccm Di.	32,60	45,91	78—120	78—120	64	57
2.	3. 5. „	34,41	49,58	80—123	76—125	64	57
3.	8. 5. „	33,97	48,42	83—109	82—113	64	56
4.	13. 5. „	33,28	48,99	81—116	84—118	62	I : 56 II : 58
5.	17. 5. „	36,02	54,86	88—125	87—122	72	I : 60 II : 60
	Digalen-Mittelwerthe	34,04	49,55	81,4—118,6	81,4—119,6	64,4	56,08
				100,2		— 8,32	

Aus einem Vergleich der untereinander gesetzten Stickstoffwerthe — Columne II und III — ergiebt sich zunächst eine deutliche Abnahme derselben in der Digalenreihe gegen den Normalwerth. Während die mittleren Ausscheidungsmengen in den Normalversuchen in den ersten 3 Minuten 37,54 ccm N betrugen, sind in derselben Zeit im Digalenversuch 34,04 ccm Stickstoff zur Ausscheidung gelangt. Desgleichen entsprechen 51,69 ccm des Normalversuchs in den ersten 6 Minuten 49,55 ccm in der Digalenreihe; nur einmal, im Versuch vom 17. Mai ist ein 6 Minutenwerth von 54,86 ccm verzeichnet, also 3 ccm mehr als der Mittelwerth in den Normalversuchen, aber noch innerhalb der oberen Grenze derselben gelegen. Die Erklärung für diesen Ausnahmefall dürfte in der zugehörigen ebenfalls vereinzelt unter den Digitalisversuchen dastehenden hohen Pulsfrequenz von 60 Schlägen pro Minute zu suchen sein. Bringen wir diesen offenbar durch ungewollte Factoren beeinflussten Versuch nicht mit in Anrechnung, so erhalten wir eine noch erheblichere Herabsetzung der Stickstoffausscheidung in den Digitalisversuchen.

Der Blutdruck — Columne IV und V — ist, wie ebenfalls ein Blick lehrt, nicht unbeträchtlich gestiegen, und zwar im Laufe der Versuchsreihe vom Normalwerth 91,3 auf 100,2. Dabei ist der Hauptantheil an der Erhöhung ein dauernder; die jedesmalige Injection bewirkt zuletzt keine beträchtliche Steigerung mehr.

Die Pulsfrequenz zeigt — in Columne VI und VII — eine deutliche Herabsetzung gegen die Norm und zwar im Mittel von 63,7 auf 56,08. Für diese letztere Erscheinung kommt natürlich auch eine directe Pulswirkung der Sauerstoffathmung in Frage, die jedoch, wie unsere Normalversuche zeigen — vergl. auch S. 168ff. —, nur eine geringe ist. Im



Ganzen ist mit einer mittleren Pulsfrequenz von 56,08 der Mittelwerth der reinen Sauerstoffathmung von 62,20 um 6,12 Schläge pro Minute unterschritten.

Zu näherer Analyse der Kreislaufsverhältnisse habe ich für die Digalenversuche, auf 1 als Normalwerth bezogen, die relativen Grössen für die Minuten- und Schlagvolumina, sowie die geleistete Herzarbeit berechnet.

Folgende Tabelle enthält die Resultate:

	I. Min.-Vol. i. d. ersten 3′	II. Min.-Vol. 6′	III. Schlag-Vol. 3′	IV. Schlag-Vol. 6′	V. Herzarbeit pro Schlag 3′	VI. Herzarbeit pro Schlag 6′	VII. Herzarbeit pro Min. 3′	VIII. Herzarbeit pro Min. 6′
1.	0,868	0,796	0,971	0,889	1,052	0,965	0,942	0,863
2.	0,916	0,926	1,024	1,034	1,133	1,144	1,014	1,024
3.	0,905	0,884	1,030	1,005	1,100	1,070	0,966	0,944
4.	0,886	0,905	1,008	0,993	1,070	1,090	0,941	1,020
5.	0,959	1.112	1,020	1,181	1,140	1,350	1,076	1,272
	0,907	0,924	1,01	1,02	1,10	1,14	0,988	1,024

Es zeigt sich also zunächst eine wenn auch nicht sehr erhebliche Abnahme des Minutenvolums um ca. 10 pCt. des Normalwerthes; sodann sehen wir die Herzarbeit pro Schlag — Columne V und VI — ebenfalls um etwa 10 pCt. des Normalwerthes gehoben. Alle anderen Mittelwerthe liegen innerhalb der Fehlergrenze, erlauben also keine sicheren Schlüsse über Zu- oder Abnahme gegen die Norm, sämmtlich liegen sie dagegen höher als 1 (mit einer Ausnahme), was eine Abnahme zum mindesten unwahrscheinlich macht.

In unseren Versuchen hat also Digalen ein verringertes Minutenvolum mit herabgesetzter Pulsfrequenz und erhöhtem Blutdruck bei leicht vermehrter Schlagarbeit und nicht veränderter Minutenarbeit zur Folge gehabt. Es ergiebt sich hieraus zunächst, was die Versuche von Gottlieb, Magnus und Tigerstedt für das Thier schon erwiesen haben, dass auch beim gesunden Menschen als eine Hauptwirkung der Digitalis die gefässconstrictorische anzusehen ist. Bei etwas verkleinertem Minutenvolum kann eine Drucksteigerung natürlich nur durch Annahme ausgedehnter Gefässcontractionen erklärt werden. In welchen Körperregionen, ob im Splanchnicusgebiete oder in den peripheren Gefässen, lässt sich aus unseren Daten nicht entscheiden; die Vagt-Eychmüller'schen Plethysmogramme zeigten keine Beeinflussung durch die Digalen-Strophanthininjectionen —, was, wie gesagt, wohl auf einer zu geringen Dosis beruht, und sind deshalb zur Deutung unserer Resultate nicht verwendbar. Das Schlagvolum zeigt keine Abweichung von der Norm, ist jedenfalls nicht zurückgegangen, vielleicht ein wenig erhöht. Die pro Schlag vermehrte Herzarbeit ist bedingt durch den erhöhten Blutdruck bei gleichbleibendem Schlagvolumen. Ob die Herabsetzung der Pulsfrequenz als eine Folge des peripher erhöhten Blutdrucks aufgefasst werden muss, oder

als Ausdruck der für die Digitalis vom Thierversuch her bekannten Vagusreizwirkung, geht aus unseren Versuchen nicht hervor; wir werden wohl nicht fehl gehen, wenn wir das Letztere annehmen.

Die Herzarbeit pro Minute ist dem Normalwerth am nächsten geblieben; dies erklärt sich durch das Zusammentreffen der genannten Arbeitsfactoren: vermindertes Minutenvolum bei erhöhtem Druck.

Ich möchte nun noch einige Versuche anschliessen, die uns ein zum Theil erheblich erhöhtes Minutenvolum geliefert haben. Folgende zwei Tabellen geben die gewonnenen Resultate wieder:

I.

	I.	II. ccm N in den ersten 3′	III. ccm N in 6′	IV. Blutdruck Beginn	V. Blutdruck Ende	VI. Puls Beginn	VII. Puls Ende
	Normal-Mittelwerth	37,54	51,69	78-107=(91,3)=78-105		67,5	62,2
1.	10. 5. 2 ccm Di.	49,13	66,39	75—108	80—114	62	I : 53 II : 56
2.	14. 5. „	53,82	71,65	86—118	111—83 125—88	60	I : 56 II : 54
3.	30. 3. „	39,97	61,76	83—118	92—125	63	55

II.

	I. Min.-Vol. i. d. ersten 3′	II. Min.-Vol. 6′	III. Schlag-Vol. 3′	IV. Schlag-Vol. 6′	V. Herzarbeit pro Schlag 3′	VI. Herzarbeit pro Schlag 6′	VII. Herz-arbeit pro Min. 3′	VIII. Herz-arbeit pro Min. 6′
1.	1,889	1,519	1,573	1,728	1,671	1,83	1,39	1,61
2.	2,079	1,705	1,631	2,011	1,732	2,346	1,00	1,98
3.	1,171	1,354	1,076	1,568	1,167	1,700	1,154	1,468

Von diesen drei Versuchen sind die beiden letzten sicher durch Schmerzempfindung complicirt, die von einer theilweise subcutan ausgeführten Digaleninjection herrührten. Vom ersten Versuch wissen wir dies nicht sicher, da zu dieser Zeit unsere Aufmerksamkeit noch nicht auf die Beeinflussung der Herzarbeit durch Schmerz gerichtet war.

Eine weitere Discussion dieser unreinen Versuche kann wohl unterbleiben.

Ergebnisse:

1. Vorsichtsmaassregeln, welche sich bei der Messung der Herzarbeit mit der N-Methode für pharmakologische Zwecke als nöthig erwiesen haben:
   a) durch O_2-Athmung wird eine geringe Herabsetzung der Pulsfrequenz bei gleichbleibendem Blutdruck bewirkt;
   b) der Schmerz (z. B. bei schmerzhaften Injectionen) bewirkt eine Erhöhung des Minutenvolums, des Blutdrucks und der Herzarbeit.

2. Durch intravenöse Digaleninjectionen am gesunden Menschen wurde bewirkt:
   a) eine Herabsetzung der Pulsfrequenz,
   b) Steigerung des Blutdrucks,
   c) Herabsetzung des Minutenvolums bei gleichbleibendem Schlagvolum,
   d) Erhöhung der Herzarbeit pro Schlag bei gleichbleibender Herzarbeit pro Minute.
3. Diese Versuche sprechen dafür, dass auch beim normalen Menschen eine ausgesprochene Gefässwirkung der Digitalis vorhanden ist.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Aufgabe, Herrn Dr. A. Bornstein für seine Hülfe bei dieser Arbeit meinen Dank auszusprechen.



X.

Aus dem deutschen physiologischen Institute in Prag.

Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymus.

III. Die Beziehung der Thymus zur Schilddrüse.

Von

Dr. **Karl Basch.**

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

I. Uebersicht und Kritik der bisherigen Ergebnisse der Thymusphysiologie.

Die experimentellen Untersuchungen über die Bedeutung der Thymus beim Säugethier, welche vorwiegend im letzten Jahrzehnt wieder aufgenommen wurden, haben bereits in den bisherigen Mittheilungen eine auffällige biologische Aehnlichkeit von Thymus und Schilddrüsenapparat ergeben.

Ebenso wie es von der Schilddrüse schon seit geraumer Zeit bekannt war, hat sich auch bei der Thymus durch experimentelle Ausschaltung dieses Organs ermitteln lassen, dass eine deutliche Beziehung der Thymus zum wachsenden Knochen, hauptsächlich zu den wachsenden Röhrenknochen, besteht.

Ausserdem zeigten Untersuchungen am Nervensystem ekthymirter Thiere, dass in weiterer Analogie mit der Schilddrüse auch zwischen Thymus und Nervensystem deutliche Beziehungen festgestellt werden können.

Junge Hunde, welchen in den ersten Lebenswochen die Thymus vollständig exstirpirt wurde, zeigten nicht nur in ähnlicher Weise wie thyrektomirte Thiere ein deutliches Zurückbleiben im Wachsthum gegenüber Controlthieren gleichen Wurfes, sondern sie boten auch ein geändertes psychisches Verhalten und eine merkwürdige Reaction der langen Röhrenknochen gegenüber künstlich gesetzten Fracturen dar.

Die langen Röhrenknochen thymusloser Thiere waren nicht nur kleiner und zarter gebaut als solche der Controlthiere, sondern auch weicher und biegsamer als diese, und zeigten nach subcutaner und complicirter Fractur an gleichen Stellen des Unterschenkels einen deutlich kleineren Callus als die Knochen der Vergleichsthiere vom selben Wurf. Häufig konnte beim thymuslosen Thiere statt der knöchernen Vereinigung der Fracturenden nur eine Pseudarthrose erzielt werden.

Als histologisches Merkmal zeigte sich an den Röhrenknochen ekthymirter Thiere eine Unregelmässigkeit und Verbreiterung der Epiphysenlinie, sowie eine Vermehrung der knorpeligen Antheile der Epiphyse im Verhältnisse zur Norm.

Auf die hier kurz skizzirten Veränderungen am Knochensystem ekthymirter Hunde habe ich zunächst im Jahre 1902 auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad aufmerksam gemacht. Der vorläufigen Mit-



theilung hierüber in der Wiener klinischen Wochenschrift (1903) folgte im Jahre 1906 die ausführliche Publication im Jahrbuch für Kinderheilkunde.

Seither sind die Veränderungen am Knochensysteme ekthymirter Thiere von einer grossen Zahl von Forschern nachgeprüft und bestätigt worden. Von italienischer Seite bestätigten dieselben: Cozzolino (1903) und Ugo Soli (1907); von englischer Seite: Mc. Lennan (1908) und N. Paton (1911); von französischen und schweizer Autoren berichteten hierüber mehrfach: Lucien und Parisot (1908—1910), sowie Ch. Perrier (1910), und von deutschen Autoren haben Sommer und Floercken (1907), Ranzi und Tandler (1908), Klose und Vogt (1910) sowie H. Gebele (1910) und neuestens H. Matti (1912)[1]) in ihren Untersuchungen über Thymusausschaltung ähnliche Veränderungen am Knochensysteme festgestellt, wie ich sie beschrieb.

Die meisten Autoren bedienten sich zu ihren Versuchen junger Hunde, und nahmen die Exstirpation der Thymus nach der von mir empfohlenen Methode, der medialen Spaltung des Brustbeins, vor.

Ein Theil der Untersucher, z. B. Lucien und Parisot, Cozzolino arbeiteten ausschliesslich am Kaninchen, N. Paton am Meerschweinchen.

Nun ist das Kaninchen zum Studium der Thymusausschaltung ein weniger geeignetes Versuchsthier als der Hund, der auf die Entfernung dieses Organs in der ersten Lebenszeit am schärfsten reagirt. Ich habe deshalb zu allgemeinen Nachuntersuchungen in erster Linie den Hund als Versuchsthier empfohlen, trotzdem die Exstirpation der Thymus beim Hunde technisch etwas schwieriger durchzuführen ist als beim Kaninchen.

Es kann zwar nicht in Abrede gestellt werden, dass man auch beim Kaninchen nach Thymusausschaltung Veränderungen an den langen Röhrenknochen feststellen kann, die im Princip den beim Hunde beobachteten Veränderungen ähnlich, nur weniger deutlich, ausgeprägt sind.

Man erkennt aber die Veränderungen am Kaninchen leichter, wenn man bereits mit den charakteristischen Zeichen nach Thymusausschaltung beim Hunde vertraut ist. Zum Belege mögen die Abbildungen eines Humerus von einem ekthymirten Kaninchen und dem zugehörigen Controlthiere dienen (Abb. 1 u. 2), welche unter den Präparaten meiner Sammlung noch die deutlichsten Differenzen aufwiesen, während die correspondirenden Knochen eines ekthymirten Hundes in Abb. 3 u. 4 zum Vergleiche abgebildet sind.

Unter jenen Autoren, welche ebenso wie ich den jungen Hund zum Studium der Folgen der Thymusausschaltung verwendet haben, haben Klose und Vogt die grösste Zahl von Versuchen (54 erfolgreiche Thymusexstirpationen) angestellt und hierüber die ausführlichsten Beobachtungen und Mitteilungen gemacht. Klose und Vogt konnten in ihren ausgedehnten Versuchen im Princip die gleichen Veränderungen am Knochen- und Nervensystem feststellen, wie ich sie nach Thymusausschaltung er-

1) Anmerkung während der Correctur: Von der grossen experimentellen Arbeit H. Matti's: Ueber die Wirkung experimenteller Thymusausschaltung, in Mittheil. aus d. Grenzgeb. inn. Med. u. Chir. 1912, welche meine Thymusergebnisse in weitem Umfange bestätigt, habe ich erst nach Absendung dieser Mittheilung Kenntniss erhalten und konnte ich deshalb an dieser Stelle auf den Inhalt derselben nicht näher eingehen.



hoben habe, nur beschreiben sie im Allgemeinen nach Thymusausschaltung noch hochgradigere Veränderungen als ich es gethan.

Ich konnte in meinen Versuchen erheben, dass die Veränderungen der Knochenbeschaffenheit nach Thymusausschaltung zumeist vorübergehender

Abb. 1.



Kaninchen (operirt).

Abb. 2.



Control.

Art sind und sich im Verlaufe von 4—6 Monaten spontan wieder zurückbilden können. Ich befinde mich hier in Uebereinstimmung mit Ranzi und Tandler, Ch. Perrier, Mc. Lennan, die gleiche Verhältnisse beobachten konnten, und sehe gerade in der Vergänglichkeit der Störungen, in der Möglichkeit der spontanen Rückbildung der Veränderungen nach Thymusausschaltung ein charakteristisches Merkmal für die eigenartige Thätigkeit der Thymusdrüse.

Abb. 3.



Hund (operirt).

Abb. 4.



Control.

Klose und Vogt unterschieden bei ihren Versuchsthieren nach Ausschaltung der Thymusdrüse zunächst in gleicher Weise, wie ich es fand, ein Latenzstadium von 2—4 Wochen, in welcher Zeit alle Ausfallserscheinungen zu fehlen schienen. Hieran schloss sich dann ein Stadium adipositatis bezw. eine Cachexia thymopriva, an, die sich von 3 bis zu 14 Monaten erstreckte und zu einem chronischen allgemeinen Gewebstode führte.

Dass die im Wesen gleichen Störungen nach Thymusausschaltung bei meinen Versuchsthieren meist vorübergehender Natur waren, während dieselben in ihren eigenen Versuchen tödtliche Schädigungen nach sich zogen, führen Klose und Vogt auf den Umstand zurück, dass ich meine Versuchsthiere später, meist in der 3. Lebenswoche operirte, während sie selbst zwischen dem 10. und 20. Lebenstage die Thymusexstirpation vornahmen, und sie glauben deshalb, dass ich nur einen Theil der Ausfallserscheinungen sah, die verschwanden, nachdem ein anderes Organ die Function der Thymus übernehmen konnte.

Klose und Vogt gehen hierbei einmal von der richtigen Erwägung aus, dass die Ausfallserscheinungen nach Thymuswegnahme um so vollständiger sein werden, je sicherer das Organ im Zustande seiner maximalen Entwicklung entfernt wurde. Sie nehmen aber andererseits ohne Ueberprüfung mit Baum an, dass die Thymus des Hundes in den ersten 8—14 Tagen nach der Geburt zunimmt und schon von da ab sich zurückbildet, während mich Nachprüfungen darüber belehrt haben, dass die Weiterentwicklung der Thymus in breiteren Grenzen schwankt und die Zunahme dieses Organs beim Hunde oft noch in der 3. Lebenswoche nicht völlig abgeschlossen ist.

So fand ich z. B. bei einem Wurfe junger Hunde, welche ich in der Weise zur anatomischen Untersuchung verwendet habe, dass ich jede Woche je ein Thier tödtete und das absolute und relative Thymusgewicht (im Verhältniss zum Körpergewicht) erhob, folgende Werthe:

Tier a,	7 Tage alt,	Thymusgewicht	0,7 g,	Verhältniss zum Körpergewicht	1 : 400,
„ b,	14 „ „	„	1,2 g,	„ „ „	1 : 370,
„ c,	21 „ „	„	1,1 g,	„ „ „	1 : 340,
„ d,	29 „ „	„	0,65 g,	„ „ „	1 : 580,
„ e,	40 „ „	„	0,4 g,	„ „ „	1 : 1060,
„ f,	48 „ „	„	0,4 g,	„ „ „	1 : 1200.

In meinen eigenen Versuchen zeigten ausserdem die in der ersten Lebenswoche operirten Thiere ebenfalls nur vorübergehende Störungen am Knochensystem.

Aber abgesehen davon, dass von den so früh operirten Hunden viel mehr Thiere zu Grunde gehen, besteht meiner Meinung nach bei grundsätzlich so frühzeitiger Wegnahme der Thymus die Gefahr, dass möglicherweise auch andere mit der Thymus in Correlation stehende Drüsen, insbesondere die Schilddrüse, in der Entwicklung gehemmt werden und so accidentelle Schädigungen bei den Versuchsthieren hinzutreten können, die dem Bilde der einfachen Thymusausschaltung eigentlich nicht zukommen.

Von den Nachuntersuchern der neuen Thymusarbeiten haben blos zwei Autoren die beschriebenen Knochenveränderungen nach Thymusexstirpation vermisst. Es sind dies: Rudolf Fischl, der überhaupt jegliche Ausfallserscheinung nach Thymusexstirpation in Abrede stellt, sowie Hart und Nordmann (1910), die in ihren Versuchen an Hunden wohl deutliche Wachsthumsstörungen sowie eine Reihe weiterer Schädigungen der Versuchsthiere wie: plumpen Gang, leichte Ermüdbarkeit,

Atrophie der Keimdrüsen, cardiovasculäre Erscheinungen beschreiben, aber angeblich am Knochensystem keine Veränderungen feststellen konnten.

Beide Autoren, welche in ihren Versuchen zu abweichenden Ergebnissen gelangt sind, haben zur Thymusausschaltung Methoden gewählt, die von den allgemein geübten abweichen.

Rudolf Fischl hat mit der heute völlig verlassenen Methode vom Jugulum her durch Zug am oberen Theile der Thymus versucht, eine Ausschaltung dieses Organs beim Hunde und Kaninchen vorzunehmen, was in vollständiger Weise auszuführen nach dieser Methode nicht möglich ist. Er hat ausserdem seine Thiere in einem Alter operirt, wo die Thymus sich bereits in Involution befindet und er hat weder für ausreichende Controlen vom gleichen Wurf noch für eine genaue anatomische Untersuchung seiner Versuchsthiere gesorgt. Es kann darum nicht Wunder nehmen, dass bei einer so grossen Zahl von Versuchsfehlern seine Experimente die einzigen sind, welche jegliche Ausfallserscheinungen vermissen lassen.

Hart und Nordmann haben, um einen doppelseitigen Pneumothorax bei medialer Spaltung des Sternums zu vermeiden, eine neue Operationsmethode zur Ausschaltung der Thymusdrüse beim Hunde ersonnen. Sie durchtrennen auf der linken Seite der Brust den knöchernen Theil der 1. bis 5. Rippe und nehmen von diesem weiten Zugang aus eine Exstirpation der Thymus vor.

Wie ich mich durch mehrfache Nachprüfung dieser Methode überzeugt habe, gelingt es von einer so grossen Lücke der Brustwand aus wohl sehr leicht die Thymus vollständig zu entfernen. Aber diese Methode bietet keine Gewähr dafür gelegentlich nicht auch die zarte Pleura der anderen Seite zu verletzen, was Nordmann selbst in seiner Publication im Archiv für klinische Chirurgie (Bd. 92), in welcher er ausserdem zur Thymusexstirpation einen besonderen Insufflator mit Ueberdruckapparat empfiehlt, bestätigt, indem er auf Seite 12 sagt: „Meistens riss uns aber bei der Freipräparirung der Drüse auch die andere Pleura ein“.

Ausserdem bewirkt die Schnittführung durch die Rippen in Folge des Federns der Rippenfragmente ein so häufiges Sprengen der Thoraxwunde, wie die häufige Notiz vom Klaffen der Hautwunde in den Versuchsprotokollen Nordmann's zeigt, dass man die Operationsmethode von Hart und Nordmann zur Thymusherausnahme gegenüber der allgemein geübten sternalen Methode der Thymusexstirpation geradezu als eine Verschlechterung bezeichnen muss.

Das Vorkommen von Knochenveränderungen nach Thymusexstirpation sollten Hart und Nordmann auf Grund ihrer Versuche schon deshalb nicht allgemein in Abrede stellen, weil sie in der kritischen Zeit, in welcher sich erfahrungsweise diese Knochenstörungen einzustellen pflegen, wie die Versuchsprotokolle Nordmann's zeigen, garnicht systematisch darauf untersucht haben.

Nordmann sagt auf S. 7 seiner Publication, dass sie, um den vollen Abschluss des Wachsthums abzuwarten, bei allen ihren Versuchsthieren den spontanen Tod abgewartet haben, der meist $^1/_2$—1 Jahr nach der Operation eintrat. Wenn dann die meist im zweiten Halbjahr



vorgenommene Section keine Veränderungen am Knochensystem mehr zeigte, so berechtigt dieser Befund noch nicht zum Schluss, dass derartige vorübergehende Störungen, die ja fast alle Untersucher beschreiben, überhaupt nicht vorhanden gewesen seien.

Hart und Nordmann konnten sich ja davon überzeugen, dass auch andere pathologische Erscheinungen der Versuchsthiere, wie ungelenker Gang, leichte Ermüdbarkeit, Zurückbleiben im Wachsthum, struppiges Fell, nur vorübergehenden Charakter zeigten und sich im Laufe der Zeit wieder zurückbilden können.

Der Umstand, dass bei der Thymusexstirpation des Hundes häufig ein doppelseitiger Pneumothorax der Versuchsthiere unvermeidlich ist, der zur Entstehung pathologischer Erscheinungen mit beitragen könnte, hat bereits vor Hart und Nordmann Ranzi und Tandler veranlasst, die Thymusexstirpation ihrer Versuchshunde in der Sauerbruch'schen pneumatischen Kammer vorzunehmen, um so die Schädigung grösserer Druckdifferenzen im Thorax auszugleichen.

Aber auch die in solcher Weise operirten Versuchsthiere zeigten die gleichen Ausfallserscheinungen, wie ich dieselben in meinen Versuchen beschrieb. Ranzi und Tandler demonstrirten (1909) in der Gesellschaft der Aerzte in Wien ein thymektomirtes Thier, das 10,3 kg gegenüber 14,3 kg des Controlhundes wog. Es hatte einen breitspurigen Gang, weichere Knochen als das Controlthier und besass noch die Milchbeckzähne zu einer Zeit, da das normale Thier schon bleibende Zähne hatte. Auch Ranzi und Tandler betonen, dass die Störungen am Knochensystem nur transitorisch sind und oft schon 8 Wochen nach der Thymuswegnahme undeutlicher werden.

Die bei thymektomirten Hunden auftretende Aenderung im psychischen Verhalten sowie die manchmal zur Beobachtung kommenden allgemeinen Krämpfe haben mich weiterhin veranlasst, auch die Erregbarkeit der peripheren und centralen Nerven am thymuslosen Thiere genauer zu studiren.

Es ist allgemein bekannt, dass nach Schilddrüsenwegnahme schwere Störungen verschiedener Art sich einstellen können. Heute wissen wir, dass nur ein Theil der Folgeerscheinungen auf den Ausfall der Schilddrüse zu beziehen ist, dass aber speciell an die Entfernung der Epithelkörperchen sich regelmässig allgemeine tetanische Krämpfe anschliessen, als deren Vorläufer sich an den peripheren Nerven eine hochgradige gesteigerte elektrische Erregbarkeit zeigt.

Auch nach Thymusausschaltung konnte ich ähnlich wie nach Exstirpation der Epithelkörperchen eine gesteigerte Erregbarkeit sowohl am peripheren Nerven (Nervus medianus) als auch an der Hirnrinde (dem motorischen Felde für die obere Extremität) feststellen und habe hierüber ausführlich im Jahrbuch für Kinderheilkunde 1908 berichtet.

Gegenüber dieser funktionellen Aehnlichkeit mit den Epithelkörperchen treten aber andererseits wieder deutliche unterscheidende Merkmale bei den thymuslosen Thieren hervor.

Schon bei dem Bericht über die Knochenveränderungen beim thymuslosen Thiere konnte auf eine Reihe unterscheidender Merkmale gegenüber



thyrektomirten Thieren hingewiesen werden: auf das langsame Einsetzen der Veränderungen, die sog. Latenzperiode, sowie auf den nur vorübergehenden Charakter der Störungen.

Auch am nervösen Apparat zeigten sich wieder ähnliche Unterschiede zwischen Thymusausschaltung und Epithelkörperchenexstirpation. Die Steigerung der elektrischen Erregbarkeit nach Thymusausschaltung entwickelte sich am peripheren Nerven nur langsam und allmählich nach einer beiläufigen Latenz von 2 bis 3 Wochen und ging oft nach längerer Zeit (mehreren Monaten) spontan zurück, während z. B. die an die Entfernung der Epithelkörperchen sich anschliessende Uebererregbarkeit unmittelbar an die Operation und gleich mit den höchsten Werthen einsetzt.

Ausserdem konnten bei thymektomirten Hunden allgemeine, an Tetanie erinnernde Körperkrämpfe nur in einer kleinen Anzahl von Versuchsfällen beobachtet werden, während von den thyrektomirten jungen Hunden, bei welchen die Epithelkörperchen regelmässig mit entfernt wurden, ausnahmslos jedes Thier in 48 Stunden an manifester Tetanie zu Grunde ging.

Die von mir in systematischen Untersuchungen nach Thymusausschaltung erhobene Uebererregbarkeit wurde in Nachuntersuchungen von Klose und Vogt vollständig bestätigt und ausserdem konnten die genannten Autoren an Versuchsthieren mit Idiotia thymopriva im Rückenmark sowie in der grauen Substanz des Gehirns charakteristische histologische Veränderungen feststellen.

Trotzdem die nervösen Störungen nach Thymusausschaltung auch einige deutliche Unterschiede gegenüber den Ausfallserscheinungen nach Epithelkörperchenexstirpation darbieten, glaube ich doch, dass beide Erscheinungen in functionelle Analogie zu bringen sind.

Es ist dermalen völlig auszuschliessen, dass die nervösen Störungen nach Thymusausschaltung, wie einige Autoren glauben, beim Hunde etwa auf Mitentfernung accessorischer Epithelkörperchen bezogen werden könnten, die in der Substanz der Thymusdrüse eingeschlossen sind und bei ihrer Wegnahme mit entfernt werden.

Seitdem Pepere und Erdheim auf das Vorkommen accessorischer Epithelkörperchen in der Substanz der Thymus des Kaninchens hingewiesen hatten, haben insbesondere Haberfeld und Schilder, die sich mit der Tetanie des Kaninchens befasst haben, die Thymus des Hundes in vollständigen Serien auf das Vorkommen von Epithelkörperchen untersucht. Sie konnten aber in der Hundethymus keine Epithelkörperchen auffinden und es sind sonach die am Hunde angestellten Beobachtungen bezüglich der an die Thymusausschaltung sich anschliessenden nervösen Störungen auch nach der Richtung hin einwandfrei, dass hierbei accessorische Epithelkörperchen keine Rolle spielen können.

Wenn man neben den gemeinsamen Merkmalen, welche die Ausfallserscheinungen nach Wegnahme von Schilddrüse sammt Epithelkörperchen, von Thymus darbieten, auch die Unterschiede erwägt, welche beide Organe bei ihrer Thätigkeitsäusserung erkennen lassen, dann lässt sich die biologische Stellung der Thymus richtiger beurtheilen.

Die Thymus ist in ihrer ersten Anlage ein rein epitheliales Organ,

das den branchiogenen Organen zuzuzählen ist, und ebenso wie die Schilddrüse ihren Ursprung vom Entoderm der Kiemenregion nimmt. Der gleiche gewebliche Ursprung und das häufige organische Durcheinanderwachsen dieser beiden Organe bei der späteren Entwicklung, welches z. B. bei der Katze zu einer regelmässigen Erscheinung gehört (A. Kohn), erklärt es um so leichter, dass diese Organe auch functionell einander nahe stehen und vielfache Berührungspunkte zeigen.

Wie in einem späteren Kapitel näher erörtert werden wird, ist die Wechselbeziehung zwischen Thymus und Schilddrüse eine so innige, dass gegenüber diesem Verhältniss die Beziehung der Thymus zu den übrigen Drüsen mit innerer Secretion weit zurücktritt und die meisten klinischen Beobachtungen an der Thymus aus der Correlation zur Schilddrüse erklärt werden können.

In erster Reihe sind Thymus und Schilddrüse echte Wachsthumsdrüsen, sofern ihre Thätigkeit deutlich mit dem Wachsthum des Körpers im Zusammenhang steht. Die Thymus ist besonders in der ersten Zeit der Entwicklung wirksam und deshalb kann ihre Function nur bei ganz jungen Thieren studirt werden. Da sich die Thymus normaler Weise frühzeitig wieder zurückbildet, kann ihre Thätigkeit nur eine vorübergehende sein und der Organismus ist genöthigt, die Function der Thymus einem anderen Organ, wahrscheinlich der Schilddrüse zu übertragen, welche dann auf das Wachsthum einen unverkennbaren Einfluss ausübt.

Ausser Thymus und Schilddrüse scheint aber zu den Wachsthumsdrüsen auch noch der von der Mundbucht stammende Vorderlappen der Hypophyse zu gehören.

Es ist in jüngster Zeit insbesondere durch die systematischen Untersuchungen von Ascoli und Legnani und von B. Aschner gezeigt worden, eine wie intensive Wachsthumshemmung durch Ausschaltung dieses Organs am wachsenden Hunde erzeugt werden kann. Ausserdem kommt aber der Hypophyse die Fähigkeit zu, auch über die Zeit der normalen Entwicklung hinaus das Körperwachsthum zu beeinflussen, wie die Beziehung der Hypophyse zum Riesenwuchs lehrt, wo in ganz ungleichmässiger Weise auch einzelne Körpertheile (z. B. einzelne Finger) zu abnormem Wachsthum gebracht werden können.

In dieser Weise erhält jede einzelne Wachsthumsdrüse eine eigene individuelle Note ihrer Thätigkeit.

Schon an einer früheren Stelle in meiner Arbeit mit A. Rohn: „Zum physikalischen Nachweis der Thymus", habe ich darauf hingewiesen, dass die Beziehung der Thymus zum Knochenwachsthum und zur Erregbarkeit des Nervensystems keine streng specifische, nur diesem Organ zukommende Eigenthümlichkeit ist.

Was der Thymus eine Sonderstellung gegenüber den anderen Drüsen mit innerer Secretion verleiht, sage ich dort wörtlich, ist der Umstand, dass ihre Thätigkeit nur eine vorübergehende ist und dass sie ausser ihrer Correlation zu den Drüsen mit innerer Secretion auch noch in merkwürdiger Beziehung zum lymphoiden Apparat des Körpers steht, worüber uns erst weitere Untersuchungen über die Biologie der Thymus Aufschluss bringen müssen.



Diese in einer früheren Arbeit von mir geäusserte Anschauung hat eben durch neue sinnreiche Versuche aus dem histologischen Institute Prof. Alfr. Kohn's, welche J. F. Gudernatsch an Froschlarven ausgeführt hat, eine wesentliche Stütze und Bestätigung erhalten.

Gudernatsch hat eine grössere Menge gleichentwickelter Kaulquappen in mehrere Gruppen abgetheilt. Eine Gruppe derselben fütterte er mit Kalbsthymus, eine andere Gruppe mit Rinderschilddrüse und die Controlgruppe mit Rindsleber. Alle Gruppen erhielten Nahrung in sichtlichem Ueberschuss, befanden sich wohlauf und bewegten sich lebhaft.

In dem gleichen Zeitraume wuchsen nun unter den einzelnen Gruppen die mit Thymus gefütterten Thiere am Ueppigsten. Sie übertrafen an Grösse ihre mit Schilddrüse sowie ihre mit Leber gefütterten Geschwister weitaus.

Aber diese Erscheinung hielt nur eine gewisse begrenzte Zeit an. Dann nahm das beschleunigte Wachsthum der mit Thymus gefütterten Thiere ab. Die betreffende Gruppe wuchs dann sogar weniger als die mit indifferentem Material (Leber) gefütterte und zeigte eine auffällige Hemmung ihrer Leibesdifferenzirung.

Dagegen boten die ausschliesslich mit Schilddrüse gefütterten Thiere eine eigenthümliche Art der Entwicklung dar.

Diese Thiere blieben an Körperlänge ihren Geschwistern gegenüber deutlich zurück; sie differencirten sich aber auffällig rasch, indem bei ihnen die Bildung der Extremitäten schon zu einer Zeit in Erscheinung trat, in welcher die beiden anderen Gruppen die Ausbildung in die endgültige Körperform noch nicht aufwiesen, sondern durchaus noch den fusslosen Quappencharakter hatten.

Die Ernährung mit Thymussubstanz und die mit dieser Nahrung zugeführten Reizkörper beschleunigten also zunächst das Wachsthum der Kaulquappen ganz auffällig, viel mehr als die Schilddrüsennahrung oder die indifferente Lebernahrung.

Die das Wachsthum beschleunigende Wirkung der Thymussubstanz war aber nur eine begrenzte. Die mit Thymus gefütterten Thiere blieben nach einiger Zeit im Wachsthum und in der Differencirung des Körpers stehen, während die mit Schilddrüsen gefütterte Gruppe in sehr markanter Weise eine frühzeitige Differencirung ihrer Gliedmaassen zeigte.

Die ins Stocken gerathene Differencirung der mit Thymus gefütterten Thiere konnte aber sofort angeregt werden, wenn man die Thiere aus der Thymusnährlösung herausnahm und sie in eine frische Lösung von Reizstoffen der Schilddrüse versetzte.

Die angeführten Versuche von Gudernatsch, deren Richtigkeit wir durch Nachprüfung im hiesigen Institute bestätigen konnten, sind geeignet, die Rolle, welche die Thymus beim Körperwachsthum spielt, näher zu beleuchten.

Die das Wachsthum beschleunigende Wirkung der Thymus scheint sich zunächst gleichförmig auf das ganze Skelett zu beziehen. Die Thätigkeit der Thymus ist aber gegenüber der Schilddrüse eine mehr begrenzte, und dort, wo der Einfluss der Thymus auf das Wachsthum bereits aufgehört hat, kann die fortschreitende Entwicklung noch durch die mächtigere Schilddrüse gefördert werden.



Diese Anschauung, welche sich vorwiegend an die Betrachtung der jüngsten Fütterungsversuche an Amphibienlarven anschliesst, stimmt auch ganz gut mit den Ergebnissen meiner Studien über die functionelle Bedeutung der Thymus zusammen, zu welchem ich auf Grund eigener Thierversuche gekommen bin und welche ich an früherer Stelle betont habe.

II. Weitere Analogie von Thymus und Schilddrüse.

Der functionelle Parallelismus von Thymus und Schilddrüse ist mit den bisher beschriebenen analogen Erscheinungen am Knochen und Nervensystem noch nicht erschöpft. Ich konnte im Laufe meiner Untersuchungen noch eine weitere Aehnlichkeit im Verhalten des Pupillarapparats bei thyrektomirten und ekthymirten Hunden feststellen.

Zu den erwähnten Untersuchungen wurde ich zunächst durch eine kurze Bemerkung Asher's in Bern veranlasst, der darauf hinweist, dass Hunde nach Ausrottung der Schilddrüse am Auge gegen Atropin empfindlicher werden als die unversehrten Controlthiere.

Ich habe deshalb nachgesehen, ob auch nach Thymusausschaltung ähnliche Verhältnisse am Auge des Versuchsthieres festzustellen seien. Zunächst schwebte mir bei dieser Untersuchung das Ziel vor, vielleicht eine einfache Methode zu gewinnen, die über die Grösse und Beschaffenheit der Thymus beim Menschen Aufschluss verschaffen könnte.

Um für das Versuchsthier und für den Controlhund völlig gleiche Bedingungen, gleich langes Verweilen des Atropins im Bindehautsacke zu erzielen, habe ich folgende experimentelle Anordnung gewählt.

Ich liess beim Controlthier und beim ekthymirten Hunde mit möglichst heller Regenbogenhaut in Seitenlage des Thieres von einem Gehilfen die Augenlider auseinanderhalten, träufelte 1 Tropfen Atropinlösung ein und verhinderte (nach der Uhr) den Lidschlag durch genau 30 Secunden. Zwölf resp. 24 Stunden später wurde sodann die Pupille bei heller Beleuchtung auf ihre Weite überprüft. Es zeigte sich nun bei 3 ekthymirten Hunden bereits nach 1 Tropfen schwacher Atropinlösung (1 : 1000, 1 : 2000) eine Pupillenerweiterung, während das Controlthier meist erst bei 1 : 500 eine gleiche Mydriasis darbot.

Für die Feststellung der Pupillenerweiterung beim operirten Thier war aber der Umstand störend, dass der Unterschied nur ein gradueller war und dass das Controlthier ebenfalls Mydriasis zeigte. Ich musste mich deshalb nach einer Methode umsehen, bei welcher nur das erkrankte Thier eine Veränderung darbot, während das Vergleichsthier möglichst unbeeinflusst blieb.

Ich wählte deshalb zu den weiteren Versuchen Einträufelungen von Adrenalinlösungen (Takamine 1 : 1000) in einer Anordnung, die O. Loewi in seinen Versuchen an pankreaslosen Hunden verwendet hat.

O. Loewi hat in seiner Arbeit: Neue Functionen des Pankreas (1908) beschrieben, dass pankreaslose Hunde nach $^1/_4$ bis $^1/_2$stündigem Einträufeln von Adrenalinlösung ($1^0/_{00}$) in den Bindehautsack eine aufs Doppelte erweiterte Pupille zeigen, während unversehrte Hunde noch grössere Mengen von Nebennierenextrakt ohne jede Veränderung der Pupillen vertragen.



Ich habe nun ähnliche Versuche sowohl bei ekthymirten Hunden als auch bei schilddrüsenlosen Thieren sowie deren Controlen angestellt. Dabei hat sich ergeben, dass sowohl 5 thymuslose Hunde als auch 2 thyrektomirte Thiere nach Adrenalineinträufelung deutliche Pupillenerweiterung (aufs Doppelte) darboten, während die unversehrten Controlhunde nach Adrenalineinträuflung nie eine Pupillenerweiterung zeigten.

Sonach scheint in allen vorgenannten Fällen das Eintreten von Mydriasis nach Adrenalineinträufelung mit dem Wegfallen einer Drüse mit innerer Secretion im Zusammenhange zu stehen und wiederum zeigten sowohl die Schilddrüse als auch die Thymus eine gleichsinnige Wirkung auf das Zustandekommen dieser Reaction.

Aber ebenso wenig wie die Adrenalinwirkung für den pankreaslosen Hund specifisch erscheint, ist sie es für das schilddrüsenlose oder thymusarme Thier. — Gleichwohl liess sich aber, ebenso wie sich schon früher ein Unterschied der elektrischen Erregbarkeit am peripheren Nerven zwischen thymus- und schilddrüsenlosen Hunden feststellen liess, auch jetzt für das auf den N. sympathicus wirkende Adrenalin eine Differenz beim ekthymirten Thiere gegenüber dem thyrektomirten feststellen.

Beim schilddrüsenlosen Hunde gelang der Adrenalinversuch kurze Zeit, schon wenige Stunden nach Exstirpation der Schilddrüse und Epithelkörperchen, während nach der Thymusausschaltung wenigstens 2—3 Wochen verstreichen mussten, bevor das Ergebniss des Adrenalinversuchs positiv wurde.

Was das Zustandekommen der Pupillenerweiterung nach Atropin und Adrenalin betrifft, so könnte man als Ursache derselben sowohl für den N. oculomotorius als auch für den Sympathicus an eine gesteigerte nervöse Erregbarkeit beim schilddrüsenlosen Hunde und beim thymuslosen Thiere denken und sich vorstellen, dass diese Erregbarkeitssteigerung durch eine Kalkverarmung der Körpersäfte ausgelöst worden sei.

Fröhlich und Chiari haben (1910) im Laboratorium von Hans Meyer gefunden, dass bei nicht tödtlicher Oxalsäurevergiftung, die in ihrem Wesen als Folgezustand einer Kalkentziehung aufzufassen ist, die sympathisch innervirten Organe, z. B. der Dilatator pupillae, für Adrenalin enorm empfindlich werden.

Ebenso wie man die allgemein gesteigerte Erregbarkeit nach Epithelkörperchenexstirpation, nach Thymuswegnahme am einfachsten mit einer vermehrten Kalkausfuhr in Zusammenhang bringt (Mac Callum und Vögtlin, Bracci, Basch), wie man die Knochenveränderungen auf eine Störung des Kalkstoffwechsels bezieht, so könnte man auch bei der erhöhten Empfindlichkeit des Dilatator pupillae an eine ähnliche Ursache denken.

Ich habe deshalb in einigen Versuchen nachgesehen, ob die Analyse des Blutkalks, welche ich an Stelle weitläufiger Stoffwechselversuche wählte, Anhaltspunkte für eine derartige Annahme liefert, doch sind die bisherigen Versuche noch nicht verwerthbar ausgefallen.

Zur Illustrirung der vorgenommenen Adrenalinversuche mögen aber einige Versuchsprotokolle mitgetheilt werden:

Am 4. 3. wurde bei einem 19 Tage alten Hunde von 500 g die Thymus exstirpirt, welche 2,3 g wog. 7 Wochen nach Thymusausschaltung wird am rechten Auge



dieses Thieres ein Adrenalinversuch nach Loewi gemacht. Nach Einträufelung von Adrenalin (1:1000) durch 25 Minuten zeigt die Pupille eine Erweiterung auf das Doppelte. 3 Tage später wird derselbe Versuch am gleichen Bulbus durch 28 Minuten mit gleichem Erfolge wiederholt.

Ein weiteres Thier desselben Wurfes, dem vor 6 Wochen eine 3 g schwere Thymus exstirpirt wurde, zeigt nach 27 Minuten dauernder Instillation von Adrenalin deutliche Mydriasis, während ein unversehrtes Controlthier von gleichem Wurfe nach 27 Minuten währender Einträufelung von Adrenalin keine Mydriasis zeigt und ein weiteres Geschwisterthier, dem vor 7 Wochen beide Hoden exstirpirt worden waren, nach 28 Minuten dauernder Einträufelung von Adrenalin ebenfalls keine Reaction an der Pupille zeigt.

Ein ca. 2 Monate alter Hund (2000 g), dem am 11. 5. Mittags beide Schilddrüsen und Epithelkörperchen exstirpirt wurden, zeigte bereits am selben Nachmittag (3 Uhr) im Adrenalinversuch eine deutliche Erweiterung der Pupille. Das Thier starb 24 Stunden später unter allgemeinen tetanischen Krämpfen.

Einem Hunde, welchem im Alter von 15 Tagen (1000 g) eine 4 g schwere Thymus exstirpirt worden war, wurde 3 Wochen nach der Thymusexstirpation am rechten Auge durch 20 Minuten ein Adrenalinversuch nach Loewi gemacht, der negativ ausfiel. 5 Monate später (nach den Ferien) wird bei demselben Thiere wieder ein Adrenalinversuch gemacht, der jetzt eine deutliche Erweiterung der Pupille auf das Doppelte ergiebt.

III. Versuche über Vicariiren von Thymus und Schilddrüse.

Die eben mitgetheilte Reaction an der Pupille thymusloser Hunde vergrössert den Kreis jener Ausfallserscheinungen, welche Thymus und Schilddrüse gemeinsam besitzen und welcher sich nunmehr

1. auf den Knochenapparat (lange Röhrenknochen),
2. auf das Nervensystem (periphere Nerven, Hirnrinde) und
3. speciell auf den Pupillarapparat erstreckt.

Bei der nahen histogenetischen Verwandtschaft von Thymus und Schilddrüse konnte es nicht Wunder nehmen, dass im Laufe der Zeit sich allmählich auch die Anschauung eingestellt hat, dass Thymus und Schilddrüse einander functionell vertreten können. Zur Festigung einer derartigen Anschauung hat der Umstand mit beigetragen, dass nach einer älteren Mittheilung von Owen (1893) und von Mikulicz (1895) die innerliche Verabreichung von Thymustabletten bei parenchymatöser Struma und in einzelnen Fällen von Morbus Basedowii sich ebenso wirksam erwiesen habe wie die von Schilddrüsentabletten, und seither haben auch andere Autoren, z. B. Reinbach, Galdi u. A. die Thymusmedication bei Kropf und Exophthalmus empfohlen.

Die Möglichkeit, dass Schilddrüse und Thymus sich therapeutisch gegenseitig vertreten könnten, würde zur Voraussetzung haben, dass diese Organe nicht nur physiologisch, sondern auch chemisch nahe verwandt sind.

Die Frage des Vicariirens von Thymus und Schilddrüse (resp. Epithelkörperchen) wurde sodann im Jahre 1910 von H. Gebele in München experimentell in Angriff genommen. Dieser Autor kam auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebniss, dass vermehrte Thymussubstanz im Stande sei, die Schilddrüse zu ersetzen und dass die beim Morbus Basedowii



häufig zu beobachtende Thymuspersistenz seiner Meinung nach als eine compensatorische Hyperplasie aufzufassen sei.

Gebele hat in den einschlägigen Versuchen das prägnante Krankheitsbild der Tetanie als Reagens darauf verwendet, dass die Thymus wirklich im Stande sei, die fehlende Schilddrüse zu ersetzen und das Auftreten von tetanischen Krämpfen zu verhindern. Er hat seine Versuche in folgender Weise angeordnet.

Bei jungen Hunden wurde zunächst eine zweite Thymusdrüse in den Bauchraum oder interfascial eingepflanzt und sodann ein Zeitraum von 5—9 Wochen verstreichen lassen. Dann wurden dem Versuchsthiere beide Schilddrüsen und Epithelkörperchen entfernt.

In einem Versuche, der vom April bis September 1909 in Beobachtung gestanden hatte, zeigte sich keine Tetanie bei dem Thiere, und von fünf Wiederholungen solcher Versuche ergaben drei das gleiche Resultat.

Wegen der Wichtigkeit dieses Befundes für die Physiologie der Thymus habe ich die Versuche Gebele's nachgeprüft, konnte aber nicht zu gleichen Ergebnissen gelangen. Es gelang mir in keinem Falle, durch Zufügung von Thymusgewebe, durch Thymusimplantation das Versuchsthier tetaniefest zu machen. Von den 5 jungen Hunden, die ich bisher operirt habe, gingen nach Exstirpation der Epithelkörperchen alle an deutlicher Tetanie zu Grunde.

Nur das konnte ich in zwei Versuchen beobachten, dass bei hyperthymisirten Thieren 2 mal die Tetanie deutlich später einsetzte als bei den Controlthieren des gleichen Wurfes, welche mit grosser Sicherheit meist 24—48 Stunden nach Exstirpation der Epithelkörperchen zu Grunde gingen.

In einem Versuche, in welchem einem 14 Tage alten Hunde (von 700 g) die Thymus eines Geschwisterthieres (2 g) in die Bauchhöhle eingepflanzt worden war und sodann 9 Wochen abgewartet wurde, stellten sich wohl 4 Tage nach Exstirpation der Schilddrüse sammt Epithelkörperchen (28. 12.) tetanische Krämpfe ein; das Thier erholte sich aber von denselben (3. 1.) und verfiel erst eine Woche später (11. 1.) wieder in tetanische Krämpfe, denen es am 13. 1. erlag. Das entsprechende Controlthier des gleichen Wurfes ging bereits 2 Tage nach Exstirpation der Epithelkörperchen zu Grunde.

Die eben geschilderten Versuche konnten also die von Gebele geäusserte Ansicht, nach welcher Thymus im Ueberschuss im Stande wäre, die ausgeschaltete Schilddrüse im Körperhaushalt zu ersetzen, nicht bestätigen, obzwar Thymus und Schilddrüse eine Reihe ähnlicher physiologischer Eigenschaften besitzen, die es rechtfertigen, beide Organe einer gemeinsamen Gruppe, der Gruppe der branchiogenen, vom Kiemensystem abstammenden Organe zuzuzählen.

Ich erhielt aber in 2 Fällen bei jungen Hunden den Eindruck, als ob durch Einpflanzen überschüssiger Thymus die sonst viel rascher tödtende Tetanie eine Zeit lang verzögert würde.

Die hemmende Wirkung der Thymus in diesen Fällen könnte man am einfachsten verstehen, wenn man sich vorstellt, dass durch den überschüssigen Thymussaft — die eingepflanzte Thymus wurde ja in wenigen



Wochen resorbirt — dem Körper eine Substanz zugeführt wird, welche die Eigenschaft besitzt, das nach Ausschaltung der Epithelkörperchen auftretende Krampfgift eine Zeit lang zu entmischen und auf diese Weise seine Wirkung etwas aufzuhalten.

IV. Wechselbeziehung von Thymus und Schilddrüse.

In experimentellen Untersuchungen Erdheim's an Ratten und in solchen von Haberfeld und Schilder an Kaninchen wurde gezeigt, dass die Epithelkörperchen dieser Versuchsthiere insofern ein geschlossenes Organsystem darstellen, als bei der Exstirpation eines oder mehrerer Epithelkörperchen die restirenden Organe sich bemühen, den functionellen Ausfall durch Hyperplasie der übrig gebliebenen Epithelkörperchen auszugleichen.

Es ist auch von der eigentlichen Schilddrüse bekannt, dass nach Abtragung des Schilddrüsenlappens einer Seite oft der Schilddrüsenlappen der anderen Seite nach einiger Zeit hyperplasirt (Wagner, H. Wiener).

Aus den gleichen Gesichtspunkten wollte ich bei der Thymus nachsehen, ob etwa zwischen Schilddrüse und Thymus eine functionelle Zusammengehörigkeit besteht, die nach Schädigung der Schilddrüse zu einer compensatorischen Hyperplasie der Thymus führt.

Zu diesem Zweck habe ich verschieden grosse Resectionen am Schilddrüsenapparat ausgeführt und nach einiger Zeit die Thymus des so operirten und des Controlthieres miteinander verglichen.

Ich habe einmal bloss die Schilddrüse oder Theile derselben weggenommen und andererseits in combinirter Weise Schilddrüse und Antheile der Epithelkörperchen entfernt.

Der gesammte Schilddrüsenapparat besteht bekanntlich aus der eigentlichen Schilddrüse und aus den Epithelkörperchen. Letztere sind beim Hunde von der Schilddrüse nicht abzutrennen, da sie im oberen Drittel der Schilddrüse und zwar in der Substanz des Organs eingebettet sind. Beim Kaninchen dagegen liegen die äusseren Epithelkörperchen ganz getrennt von der Schilddrüse und können von dieser gesondert entfernt werden. Die inneren Epithelkörperchen liegen beim Kaninchen ebenfalls wie beim Hunde in der Substanz der Schilddrüse eingebettet, doch überstehen Kaninchen häufig auch die Exstirpation des ganzen Schilddrüsenapparates leicht.

Ich habe nun zunächst bei einer Anzahl junger Hunde im Alter von 3—4 Wochen den Schilddrüsenapparat in der Weise reducirt, dass ich z. B. die unteren zwei Drittel jeden Schilddrüsenlappens entfernte, also nur die oberen Dritteile mit den Epithelkörperchen stehen liess und etwa nach 1 Monat oder später die Thymus untersuchte. Die Thymus des operirten Thieres zeigte sich aber deutlich kleiner als die des Controlthieres.

Ich habe sodann in weiteren Versuchen noch ausgedehntere Abtragungen am Schilddrüsenapparate ausgeführt, indem ich z. B. den Schilddrüsenlappen der einen Seite vollständig exstirpirte und von der anderen Seite die untere Hälfte abtrug, um so auf die Thymus noch stimulirender einzuwirken. Im allgemeinen genügte die zurückgelassene



obere Hälfte eines Schilddrüsenlappens mit sammt dem in ihr enthaltenen Epithelkörperchen um Tetanie des Versuchsthieres zu verhüten. Tetanische Krämpfe traten gewöhnlich nur in solchen Fällen auf, wo es nachträglich im zurückgelassenen Schilddrüsenstumpfe zu erheblicher Schrumpfung kam.

Aber auch bei den so operirten Thieren blieb die anfangs erwartete Hyperplasie der Thymus aus. Nur in einem Falle unter 5 Versuchen wog die Thymus des operirten Thieres bei der Section mehr: 4,4 g, während das Gewicht der Thymus des Controlthieres bei ähnlichem Körpergewichte einmal 2,4 g, das andere mal 2,2 g betrug.

In der Mehrheit der Versuche (4 von 5) entsprach der kleineren, reducirten Schilddrüse beim operirten Thiere ebenfalls eine kleinere Thymusdrüse, als sie das unversehrt gelassene Controlthier bei der Section aufwies.

Ebenso verhielt sich auch die Thymus eines Hundes, bei welchem ich bloss die Epithelkörperchen zerstörte (galvanisch kauterisirte) und die übrige Schilddrüse intact liess. Das operirte Thier zeigte 6 Wochen nach der Aetzung der Epithelkörperchen tetanische Krämpfe, seine Thymus wog 0,2 g, während die Thymus des unversehrten Controlthieres 0,9 g wog.

Aehnlich wie die Versuche am Hunde verliefen auch die Versuche am Kaninchen. Wegen der isolirten Lage der Epithelkörperchen waren bei letzterem noch vielfältigere Variationen in den Operationen möglich, aber auch hier zeigte sich, je mehr vom Schilddrüsenapparate entfernt wurde, desto intensiver blieben die Kaninchen im Wachsthum und im Körpergewichte zurück und desto kleiner war sodann die Thymus des operirten Thieres im Vergleich zu der des Controlthieres.

Es trat also sowohl beim Hunde als auch beim Kaninchen in der überwiegenden Zahl der Versuche nach einer Reduction der Schilddrüse auch eine Verkleinerung der Thymus auf.

Zum Belege dieses Ergebnisses mögen einige charakteristische Fälle angeführt werden:

I. Bei einem Wurfe von zwei etwa 5—6 Wochen alten Hunden wurden bei einem Thiere die beiden unteren Drittel der Schilddrüsen (rechts und links) entfernt; 1 Monat nach der Operation fand sich bei diesen Thieren eine Thymus von 1,2 g, während das Controlthier eine Thymus von 2,5 g hatte.

II. Bei einem Wurfe von 3 (4 Wochen alten) Pudeln wurde bei Thier a entfernt: die ganze rechtsseitige Schilddrüse sowie die untere Hälfte der linksseitigen.

Bei Thier b desselben Wurfes wurde entfernt: die ganze linke Schilddrüse und die untere Hälfte des rechten Lappens.

Etwa 1 Monat nach der Operation fand sich

bei Thier a eine Thymus von 0,4 g,
„ „ b „ „ „ 0,95 g,

während die Thymus des Controlthieres 0,7 g wog.

III. Bei einem weiteren Wurfe von 3 circa 4 Wochen alten Hunden, wo ich wieder bei Thier a und bei Thier b je $1^1/_2$ Schilddrüsen entfernte, wog 1 Monat nach der Operation die Thymus des Controlthieres 0,5 g, die Thymus der operirten Thiere a und b je 0,4 g und 0,25 g. Ein Thier bekam Tetanie.



IV. Bei einem Wurfe von 3 circa 3 Monate alten Kaninchen wurden bei Thier a beide äusseren Epithelkörperchen entfernt; bei Thier b wurden entfernt: beide Epithelkörperchen und beide Schilddrüsen; Thier c diente als Controlthier.

Das Körpergewicht betrug bei a 1100—1550 g,
" " " " b 1280—1100 g,
" " " " c 1050—1850 g,

4 Monate nach der Operation wog die Thymus: bei a 1,2 g, bei b 0,1 g, bei c 1,9 g.

V. Bei einem Wurfe von 2 circa 6 Wochen alten Hunden von circa 1400 g, wo bei einem Thiere $1^{1}/_{2}$ Schilddrüsen exstirpirt wurden, wog die Thymus des operirten Thieres 6 Wochen nach der Operation 4,4 g, die des Controlthieres 2,4 g. Das Körpergewicht verhielt sich wie 2100 : 2400 g.

Erwägt man überdies, dass, wie frühere eigene und fremde Versuche an Hunden und Kaninchen gelehrt haben, in umgekehrter Weise nach Ausschaltung der Thymusdrüse eine Verkleinerung der Schilddrüse eintritt, dann ergiebt sich, dass das Verhältniss von Thymus und Schilddrüse insofern ein wechselseitiges ist, als eine Schilddrüsenverkleinerung eine Verminderung des Thymusgewichts, eine Ausschaltung der Thymus andererseits eine Verkleinerung der Schilddrüse zur Folge hat.

So fand ich z. B. bei einem Hunde, dem in der 4. Lebenswoche die Thymus exstirpirt worden war, 4 Monate später bei der Section eine Schilddrüse von 0,45 g, während sein Controlthier bei annähernd gleichem Körpergewicht (2100 g gegen 2400 g) eine Schilddrüse von 0,75 g besass.

Bei einem 2. Wurfe, bei welchem dem Thiere a in der 3. Lebenswoche eine Thymus von 1,8 g exstirpirt worden war, fand sich 5 Wochen nach der Thymusexstirpation eine Schilddrüse von 0,15 g, während das Controlthier b eine Schilddrüse von 0,25 g hatte.

In gleicher Weise fanden Lucien und Parisot (1910) in ihren Versuchen an Kaninchen nach Thymusausschaltung ebenfalls ein kleineres Gewicht der Schilddrüsen: z. B. 0,12 g gegen 0,17 g des Controlthieres, 0,20 g gegen 0,28 g, 0,15 g gegen 0,20 g.

Auch Mc. Lennan (1908) fand nach Thymektomie beim Kaninchen die Schilddrüse verkleinert und histologisch verändert; ebenso sah H. Soli (1909) eine Verkleinerung der Schilddrüse nach Thymuswegnahme beim Meerschweinchen, während er beim Kaninchen in der ersten Zeit nach Thymuswegnahme eine Vergrösserung der Schilddrüse, später eine Verkleinerung dieses Organs sah. — Nordmann (1910) fand in zwei Fällen nach Thymusexstirpation beim Hunde eine auffällig kleine Schilddrüse von normaler histologischer Beschaffenheit. Nur Boccia (1911) konnte nach Schilddrüsenentfernung beim Kaninchen keinen Einfluss auf die Thymus feststellen.

Die älteren experimentellen Daten über Veränderung der Thymus nach Schilddrüsenwegnahme und andererseits über Veränderung der Schilddrüsen nach Thymusexstirpation differiren sehr und sind wohl deshalb nicht verlässlich, weil eigentlich erst seit den letzten Jahren, seit der Arbeit von Lucien und Parisot sich eine systematische Untersuchung und Wägung aller drüsiger Organe mit innerer Secretion nach Ausschaltungsversuchen eingebürgert hat.



So sah z. B. Gley (1894) nach Schilddrüsenabtragung noch keine Veränderung an der Thymus beim Hunde, beim Kaninchen sogar eine Vergrösserung derselben. Ebenso fanden Cadeac und Guinard (1894) bei zwei Lämmern 2 Monate nach vorgenommener Schilddrüsenexstirpation eine Vergrösserung der Thymus. Dagegen fand Hofmeister (1894) die Thymus von Kaninchen und Hunden nach Schilddrüsenwegnahme sehr klein und den gleichen Befund konnten Blumreich und Jacobi (1896) erheben.

Worms und Pigache (1909) fanden bei Kaninchen schon wenige Tage nach der Thyrektomie mikroskopisch das Verschwinden einzelner Thymusläppchen und deren Ersatz durch Bindegewebe. Interessant ist, dass Gley in einer neueren Mittheilung (1904) sagt, dass bei Kaninchen, die eine Zeit nach der Schildrüsenwegnahme zu Grunde gehen, die Thymus atrophisch gefunden wird.

Eindeutiger und verlässlicher als die Daten der Experimentatoren sind die Ergebnisse des natürlichen Experiments am Menschen. Wahrscheinlich deshalb, weil die Sectionen sorgfältiger vorgenommen wurden als die anatomische Untersuchung der Versuchsthiere.

Paul Schilder (1911) hat in seiner Publication: „Die Missbildungen der Schilddrüse" einige interessante Fälle vom Menschen mitgetheilt, von welchen etliche auch hier mitgetheilt werden mögen.

Z. B.: Fall 5, der ein 1jähriges Mädchen von der Klinik Escherich betrifft, mit Myxoedem und Aplasie der Schilddrüse. Die Thymus war dort auffällig klein. Ferner Fall 4: $3^1/_2$ Monate alter Knabe aus der Poliklinik Frühwald's. Die Schilddrüse war hier fehlend, die Epithelkörperchen erhalten, Thymus sehr verkleinert. Im Falle von Maresch: Congenitaler Defect der Schilddrüse bei einem 11jährigen Mädchen findet sich die Thymus betreffend die Bemerkung: Thymus dem Alter entsprechend klein. In 2 weiteren Fällen von Myxoedem fand Schilder die Thymus atrophisch und Erdheim hat (1909) darauf hingewiesen, dass bei congenitalem Myxoedem Atrophie der Thymus gefunden wird, ebenso Rocaz und Cruchet (1903).

So wie bei Nachprüfung der Versuche Gebeles (Einpflanzung überschüssiger Thymus und nachträgliche Exstirpation der Epithelkörperchen) sich die Erwartung nicht erfüllt hat, dass die Thymus im Stande sei, die Epithelkörperchen physiologisch zu vertreten, ebensowenig konnte durch eine experimentelle Verkleinerung der Schilddrüse anatomisch eine compensatorische Vergrösserung der Thymus hervorgerufen werden.

Es hat sich im Gegentheil sowohl in neueren Thierversuchen als auch bei der Lustration von Fällen mit Schilddrüsendefecten ergeben, dass eine Verkleinerung der Schilddrüse zumeist eine Atrophie der Thymus zur Folge hat, während andererseits nach Ausschaltung der Thymus eine gleichsinnige Verkleinerung der Schilddrüse festgestellt werden konnte.

Unter diesen Verhältnissen musste es ebenfalls interessiren, nachzusehen, ob umgekehrt eine Vergrösserung der Schilddrüse eine Hyperplasie der Thymus bewirkt, und ob durch eine Vermehrung der Thymussubstanz eine Hyperplasie der Schilddrüse geweckt werden könnte.

Um die Vermehrung der Schilddrüsensubstanz in der einfachsten



Weise herzustellen, habe ich jungen Hunden gesunde Schilddrüsen ihrer Geschwisterthiere in Hauttaschen am Halse eingepflanzt, um womöglich auch ein dem normalen benachbartes Lymphgebiet für die Implantation zu benutzen. Nach mehreren Wochen waren die eingepflanzten Organe aufgesaugt; dann wurde gewöhnlich das Versuchsthier getödtet und das Thymusgewicht des operirten Thieres mit dem des Controlthieres verglichen.

Dermalen verfüge ich erst über 4 Versuchsreihen, bei welchen in drei Fällen ein positives Ergebniss erzielt wurde, während ein Versuch, in welchem die Schilddrüsen eines älteren (1 Jahr alten) Thieres eingepflanzt wurden, negativ verlief.

I. Bei einem Wurfe von 12 Tage alten Hunden habe ich bei einem Thiere 2 Schilddrüsen des Geschwisterthieres eingepflanzt. 12 Tage später hatte die Thymus des operirten Thieres = 1,1 g, während die Thymus des Controlthieres von ähnlichem Körpergewicht = 0,35 g wog.

II. Bei einem ca. 3 Wochen alten Hunde von ca. 800 g wurden die Schilddrüsen eines Geschwisterthieres am Halse eingepflanzt. Einen Monat später wog die Thymus des operirten Thieres = 0,3 g, während die Thymus des Controlthieres = 0,25 g wog.

III. Wurf von 15 Tage alten Hunden: Bei Thier a) wurden 4 Schilddrüsen von Geschwisterthieren eingepflanzt. 4 Wochen später zeigte das operirte Thier (420 g schwer) eine Thymus von 0,36 g, eine Thyreoidea von 0,16 g, Nebennieren von 0,15 g. Das Controlthier (370 g) hatte eine Thymus von 0,26 g, eine Schilddrüse von 0,12 g, Nebennieren von 0,16 g.

IV. Bei einem 19 Tage alten Hunde von 600 g wird die 1 g schwere Schilddrüse eines erwachsenen Hundes und ca. 2 Monate später 2 weitere Schilddrüsen eines erwachsenen Hundes am Halse und an der Brust eingepflanzt. Bei der Section des ca. 4 Monate alten ca. 1850 g schweren Thieres wog seine Thymus 1 g, die Thyreoidea 0,4 g, während das etwas besser gediehene Controlthier (von 2100 g) eine Thymus von 2 g, eine Thyreoidea von 0,75 g zeigte.

Was die Einpflanzung von Thymusgewebe bei jungen Hunden und eine allfällige hierdurch geweckte Hyperplasie der Schilddrüse betrifft, so habe ich zur Zeit, als ich diese Einpflanzungsversuche zur Controle der Angaben Gebele's vom Vicariiren von Thymus und Schilddrüse unternahm, leider noch nicht systematisch auf die Grösse der Schilddrüse geachtet. Ich finde nur bei einem solchen Versuche die Bemerkung im Protokoll, dass die Schilddrüse auffällig gross und blutreich, über 1 g schwer, bei einem so operirten Thiere gefunden wurde.

Es sind aber in neuerer Zeit Versuche von Thymuseinpflanzung und zwar von sogenannter persistirender Thymus basedowkranker Menschen bei jungen Hunden von E. Bircher (Centralbl. für Chirurgie. 1912. Nr. 5) ausgeführt worden, und E. Bircher berichtet hierüber, dass er bei 5 Hunden mehrere Wochen nach Implantation lebenswarmer Thymus eine sichtbare Anschwellung der Schilddrüsen (sowie ausgeprägte Basedowsymptome) erzielen konnte.

Ferner wissen wir aus der menschlichen Pathologie, dass Thymusvergrösserung sowohl bei Basedow als auch bei einfachem Kropf (Verdun, Gluck) sowie bei Myxoedem (Stilling, Souques) beobachtet wurde.

Wenn auch die vorliegenden Versuche die concomittirende Hyperplasie



von Thymus und Schilddrüse experimentell noch nicht mit der gleichen Schärfe zum Ausdruck bringen, wie dies von Thymus und Schilddrüse bei der Atrophie resp. Verkleinerung dieser Organe der Fall ist, so machen sie doch auch hier diese gleichsinnige Beziehung wahrscheinlich, so dass man sagen kann, dass in der Natur keine gegenseitige Vertretung von Thymus und Schilddrüse existirt, sondern vielmehr ein functioneller Parallelismus, eine functionelle Synergie zwischen den beiden Organen zu bestehen scheint, die es mit sich bringt, dass im Allgemeinen einer kleinen Schilddrüse auch eine kleine Thymus, einer grossen Schilddrüse wiederum eine grosse Thymus entspricht.

V. Thymus und Geschlechtsapparat.

Die Frage von der verzögerten Rückbildung der Thymus, die sog. Thymuspersistenz, ist eine vorwiegend die Klinik des Morbus Basedowii sowie die Lehre vom Status thymicus interessirende Erscheinung, die an späterer Stelle eingehender besprochen werden soll.

Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass ebenso wie eine Persistenz der Thymusdrüse durch eine Vergrösserung der Schilddrüse ausgelöst wird, andererseits nach den herrschenden Anschauungen Thymuspersistenz auch durch den Wegfall der Keimdrüse, durch Castration hervorgerufen werden kann.

Nachdem die normale Rückbildung der Thymus, die Thymusinvolution, erfahrungsweise mit der Entwicklung des Geschlechtsapparates zusammenhängt, resp. in der Pubertätszeit sich abspielt, würde die Verknüpfung von Castration und Thymuspersistenz auf den Zusammenhang der Thymus mit einer weiteren endokrinen Drüse, der Keimdrüse, hinweisen.

Nachdem zunächst Calzolari im Jahre 1898 darauf hingewiesen hatte, dass beim Kaninchen einige Monate nach der Castration eine deutliche Gewichtszunahme der Thymus des castrirten Thieres gegenüber der des Controlthieres festgestellt werden kann, berichtete Henderson über Untersuchungen an der Thymus einer grösseren Reihe castrirter Rinder. Er ermittelte, dass das Thymusgewicht bei castrirten Thieren oft mehr als doppelt so gross ist als bei unverschnittenen Rindern, und dass die Castration auch beim Meerschweinchen ein gleiches Ergebniss habe.

Ueber den Zusammenhang von Thymus und Geschlechtsorgan beim Meerschweinchen hat N. Paton im Jahre 1904 zunächst in Gemeinschaft mit Goodall und weiter im Jahre 1911 allein Versuche angestellt. Bei castrirten Männchen über 300 g fand Paton die Thymus deutlich grösser: 0,49 g gegen 0,36 g der Controlthiere, bei ovariotomirten Weibchen war der Einfluss auf die Thymus nicht bemerkbar. Dagegen fanden Paton und Goodall nach Thymuswegnahme bei nicht geschlechtsreifen Meerschweinchen zwischen 125—200 g eine Vergrösserung des Hodens vor (0,23 g gegen 0,18 g). Bei Meerschweinchen zwischen 200—300 g war der Hoden nach Thymuswegnahme etwas kleiner als normal.

Paton glaubt, dass Thymus und Hoden bei nicht geschlechtsreifen Meerschweinchen in gemeinsamer Beziehung zum Wachsthum stehen und ein Organ nach Wegnahme des anderen compensatorisch sich vergrössere.

In umfassender Weise hat U. Soli (1909) die Beziehung von Thymus und Genitale beim Meerschweinchen und Kaninchen und insbesondere bei Hühnern studirt. Bei thymektomirten Hähnen fand Soli in 90 pCt. den Hoden wesentlich gewichtsärmer, bis zu einem Drittel von dem des Controlhahns. Andererseits fand Soli bei Kapaunen nach Castration deutliche Vergrösserung der Thymus gegenüber den Controlthieren. Die zum Belege gelieferten Bilder sind sehr überzeugend.

Squadrini hat (1910) im Schlachthofe zu Modena die Thymus von Rindern nach der Castration untersucht und fand, dass die Castration beim Rinde bis gegen das 4. Jahr hin die Rückbildung der Thymus verzögert, die Thymus oft bis zum Doppelten der Controlthierthymus vergrössert ist und auch histologisch den juvenilen Gewebscharakter bewahrt.

Tandler und Grosz (1908—1910) fanden nach frühzeitiger Castration bei Rehböcken, bei der Ziege und beim Hunde die Thymus länger persistiren, ebenso bei menschlichen Castraten und Eunuchoiden.

Gellin hat (1910) auf Anregung Hammar's das Verhalten der Thymus beim Kaninchen nach Castration in den verschiedenen Wachsthumsperioden studirt und fand sowohl bei Kaninchen, die im frühen Alter castrirt wurden, als auch bei denen, die nach Eintritt der Geschlechtsreife castrirt wurden, eine Vergrösserung der Thymus vor, die vorwiegend auf Steigerung des Parenchymwerthes dieses Organs bezogen werden musste.

Nach den Versuchen von Hart und Nordmann zeigten thymektomirte Hunde eine Atrophie ihrer Keimdrüsen, fehlende Spermiogenese oder rudimentäre Follikelbildung. Die thymektomirten Männchen belegten nicht, die Weibchen wurden nicht läufig.

Lucien und Parisot fanden ähnlich wie Soli bei thymektomirten Kaninchen ein kleineres Gewicht der Hoden (0,70 g gegen 4,25 g) und der Ovarien (0,11 gegen 0,16 g des Controlthieres), während Grimani keinen Zusammenhang von Thymus und Hoden feststellen konnte.

In meinen eigenen Versuchen konnte ich bei Hunden nach Thymusexstirpation eine deutliche Verkleinerung der Hoden, nach Castration ein längeres Persistiren der Thymus feststellen.

Sieht man von den gegentheiligen Angaben Paton's bei Meerschweinchen unter 200 g ab, so haben die übrigen Autoren in einheitlicher Weise nach Ausschaltung der Thymus eine deutliche Verkleinerung der Hoden beobachtet, während andererseits im scheinbaren Gegensatz dazu nach dem grossen Untersuchungsmaterial der Schlachthöfe sowie nach dem Ergebniss der Thierversuche festgestellt wurde, dass die Castration von einer deutlichen Vergrösserung resp. Persistenz der Thymus gefolgt ist.

VI. Die Beziehung der Thymus zu den übrigen Drüsen mit innerer Secretion.

Was nun das Verhalten der übrigen Drüsen mit innerer Secretion: Hypophyse, Nebenniere und Pankreas, nach Thymuswegnahme betrifft, war U. Soli der Erste, der bei Hühnern das Verhalten der Hypophyse nach Thymusexstirpation genauer studirte. Soli fand unter 10 Paar



Hühnern nach Thymusexstirpation 6 mal eine grössere Hypophyse als beim Controlthier. Und zwar fand sich diese Hypophysenvergrösserung in allen jenen Fällen, wo nach der Thymuswegnahme auch eine Wachsthumshemmung des Hodens aufgetreten war.

So leitet bereits Soli selbst den Verdacht darauf, dass die Hypophysenvergrösserung nicht so sehr direct mit der Thymuswegnahme, als vielmehr secundär mit der durch diese hervorgebrachten Hodenatrophie zusammenhängen dürfte. Auf den innigen Zusammenhang von Castration und Hypophysenvergrösserung haben Comte, Fichera, Erdheim und Stumme aufmerksam gemacht; auch Tandler und Grosz haben in ihren Untersuchungen an Skopzen eine Vergrösserung der Hypophyse nachweisen können.

Weiter haben Lucien und Parisot bei Kaninchen nach Thymusexstirpation das absolute und relative Gewicht der Hypophyse festgestellt, ohne eine deutliche Aenderung gegenüber der Norm nachweisen zu können. Auch Ch. Perier vermisste bei Kaninchen nach Thymuswegnahme eine Gewichtsveränderung der Hypophyse und fand nur mikroskopisch eine Vermehrung der chromophilen Zellen derselben vor.

Was die Correlation zur Nebenniere betrifft, fand Soli bei 11 Paar Hühnern nach Thymuswegnahme 6 mal eine Vergrösserung, 5 mal eine Verkleinerung der Nebenniere, nach Lucien und Parisot scheint aber die Thymusexstirpation beim Kaninchen keinen Einfluss auf die Nebennieren auszuüben.

Das Pankreas fanden Klose und Vogt bei thymuslosen Hunden deutlich grösser als bei Controlthieren, und Lucien und Parisot fanden auch die Leber und Milz thymektomirter Kaninchen vergrössert.

Ueberblickt man die vielfältigen Beziehungen, welche die Thymus anscheinend mit der ganzen Reihe endokriner Drüsen unterhält, so muss man, wie ich bereits Eingangs erwähnt habe, sagen, dass nur ein kleiner Theil dieser Zusammenhänge, und zwar die Beziehung der Thymus zur Schilddrüse und zum Geschlechtsapparat auf constanten und zahlreichen anatomischen Befunden beruht und auch durch klinische Erfahrung gestützt wird. Es wird sich deshalb empfehlen, insbesondere diese Beziehungen bei Erwägung der klinischen Bedeutung der Thymus im Auge zu behalten und die entfernteren Relationen der Thymus zu den übrigen Organen zur Seite zu stellen.

VII. Die Thymuspersistenz beim Morbus Basedowii.

Ein specielles klinisches Interesse knüpft sich an die Frage, welche Bedeutung der vergrösserten Thymus in der Pathologie des Morbus Basedowii zukommt und in welcher Beziehung dieser Befund zu dem bei dieser Krankheit häufig vorkommenden Narkosetod steht. Auch der vielfach bestätigte Zusammenhang von Castration und Thymuspersistenz fordert dazu auf, eine plausible und möglichst einfache Erklärung für diese Erscheinung zu suchen.

Seitdem insbesondere Gierke, Hedinger, Mönckeberg und Rössle auf das häufige Vorkommen einer vergrösserten Thymus bei der Section solcher Basedowfälle hingewiesen hatten, die in der Narkose zu Grunde



gegangen waren, wurde die Thymuspersistenz beim Basedow immer häufiger nachgewiesen. Zur Erklärung derselben wurde zunächst die Hypothese v. Hansemann's (1905) herangezogen, nach welcher die Thymus zur Schilddrüse im Verhältniss einer regionären Lymphdrüse stehen und deshalb leicht bei einer erkrankten Schilddrüse anschwellen soll.

Dieser Annahme v. Hansemann's widersprechen aber alle neuen Feststellungen über die Natur der Thymus sowie das experimentelle Ergebniss, dass auch eine Aplasie der Schilddrüse eine Atrophie der Thymus und umgekehrt zur Folge hat.

Wenn wir die pathologische Vergrösserung der Schilddrüse beim Basedow als den constantesten Befund und die eigentliche Ursache dieser Krankheit ansehen, so können wir uns die dabei so häufig vorkommende Thymusvergrösserung am einfachsten in der Weise zurecht legen, dass wir annehmen, dass die Thymushyperplasie mit der pathologischen Vergrösserung der Schilddrüse zusammenhängt und vorwiegend auf Grund der functionellen Synergie, die zwischen diesen beiden Organen besteht, zu Stande kommt. Wir müssen uns vorstellen, dass durch die regere Thätigkeit der Schilddrüse auch eine erhöhte Arbeitsleistung der liirten Thymus veranlasst wird.

Diese Art der Entstehung der Thymushyperplasie beim Basedow hätte allerdings zur Voraussetzung, dass man annehmen müsste, dass die Anfänge der Schilddrüsenveränderung in solchen Fällen noch in eine Zeit zurückreichen, in welcher die Thymus noch nicht völlig zurückgebildet war oder noch leicht zur Revivescenz (zum neuerlichen Wachsthum) gebracht werden konnte.

Das scheint nun thatsächlich mit dem Ergebniss neuer anatomischer Untersuchungen an Basedowstrumen zu stimmen. A. Kocher hat in mehr als 600 Fällen von Morbus Basedowii die exstirpirten Schilddrüsen untersucht und gefunden, dass die Basedowstruma sich häufig an früher bestandene Anomalien der Schilddrüse, an eine colloidale Hyperplasie anschliesst. Viele Basedowschilddrüsen zeigten, dass schon früher eine Struma bestanden haben muss, und Kocher spricht davon, dass man direct eine anatomische Disposition zum Basedow unterscheiden könne.

Bei solchen disponirten Individuen hat die Schilddrüse noch den kindlichen Typus des Wachsthumsstadiums beibehalten, statt in das Ruhestadium des Erwachsenen einzutreten. Klinisch zeigen nach Holmgreen zum Basedow disponirte Individuen häufig ein rasches und abnorm graciles Knochenwachsthum. Die Persistenz der Thymus wird sich insbesondere in solchen Fällen Basedow'scher Krankheit leicht entwickeln können, in welchen die Anomalie der Schilddrüse bis in die Jugendzeit zurückreicht. Da wir aber mit Hammar anzunehmen haben, dass auch über die eigentliche Wachsthumsperiode hinaus die Thymus ihr functionelles Vermögen nicht völlig eingebüsst hat, so steht der Vorstellung nichts im Wege, dass in besonderen Fällen auch noch später eine nachträgliche Wucherung der Thymus, eine sogenannte Reviviscenz eintreten kann.

Hierbei würde auch verständlich werden, dass die mit Thymuspersistenz verbundenen Fälle von Basedow als länger bestehende Erkrankungen

auch die schwereren und hochgradigeren Fälle darstellen, und der Gefahr der Narkose mehr als die anderen unterliegen.

Die Hyperplasie der Thymusdrüse beim Basedow ist aber nur eine secundäre, von der Anomalie der Schilddrüse abhängige Erscheinung und ist nicht als ein der Schilddrüsenerkrankung ätiologisch gleichwerthiges Phänomen aufzufassen. Es dürfte darum auch nicht das Bedürfniss vorliegen, einen besonderen primären „Thymus-Basedow" anzunehmen.

Wenn in der Literatur vielfach Nachrichten vorliegen, die über Besserung, ja sogar Heilung von Basedowsymptomen nach Thymusfütterung berichten, so z. B. die Fälle von Owen, v. Mikulicz, Cunningham, Edes, so ist in diesen Fällen die therapeutische Wirkung der Thymus auf die Schilddrüse wahrscheinlich ähnlich zu erklären, wie auch vielfach bei gewöhnlichem Kropfe von einer durch verfütterte Thymus erzielten Heilwirkung von v. Mikulicz (10 Fälle mit 9 Besserungen), v. Reinbach (30 Fälle mit 20 Besserungen), ferner von Galdi, Kunnicut und Abrahams berichtet wird.

In der letzten Zeit wurde sogar beim Morbus Basedowii von Capelle und Bayer, von Garrè (in 2 Fällen) eine Exstirpation der Thymusdrüse vorgenommen und über günstige Erfolge dieses Eingriffes berichtet. Wenn man sich die Thierversuche ins Gedächtniss zurückruft, in welchen Wegnahme der Thymus eine deutliche Verkleinerung der Schilddrüse zur Folge hatte, wird man das Zustandekommen dieses Erfolges verstehen lernen.

Ob aber die Chirurgie die weniger gefährliche Thymusexstirpation als Ersatz oder Hilfsoperation beim Morbus Basedowii für die ätiologisch richtigere Verkleinerung der krankhaft veränderten Schilddrüse wird prakticiren können, das müssen erst weitere und zahlreichere Erfahrungen bei dieser Erkrankung lehren.

Die functionelle Beziehung, welche sowohl von Seiten der Thymus als auch von Seiten der Schilddrüse zum Geschlechtsapparate besteht, dürfte ebenfalls in der Pathogenese der Basedow'schen Krankheit eine Rolle spielen.

Es ist eine oft bestätigte Erscheinung, dass die normale Rückbildung der Thymus an die Geschlechtsreife geknüpft ist, und dass Schwäche oder Wegfall der Keimdrüsen Störungen der normalen Rückbildung der Thymus zur Folge hat.

Andererseits wissen wir aber, dass Veränderungen am Genitale, z. B. Störungen der Menstruation, Gravidität und das Einsetzen des Klimakteriums auch mit Veränderungen der Schilddrüse, einer Anschwellung und Vergrösserung derselben, verknüpft sind. Wir können dann um so leichter verstehen, dass solche Anomalien eine anatomische Disposition zur Entwickelung eines Morbus Basedowii an der Schilddrüse auslösen und warum der Basedow häufiger bei Frauen vorkommt, welche auch sexuellen Störungen öfter unterworfen sind.

Besteht einmal in der Jugendzeit eine pathologische Veränderung der Schilddrüse, dann ist damit auch eine Gelegenheit zur Hemmung der Rückbildung bei der functionell verbundenen Thymusdrüse gegeben, und wir brauchen für die Erklärung der Thymuspersistenz nicht erst eine



besondere Einwirkung des Geschlechtsapparates auf die Thymus in Anspruch zu nehmen, von dem es schwer verständlich wäre, wieso einmal die Exstirpation der Thymus eine Atrophie der Keimdrüse, andererseits aber wiederum im Gegensatz hierzu eine Atrophie des Genitales, eine Hyperplasie der Thymus hervorbringen sollte.

Dagegen würde es einfacher sein, anzunehmen, dass die Anomalie des Geschlechtsapparats zunächst vergrössernd auf die Schilddrüse wirkt, und dass dann in einem solchen Falle secundär von der vergrösserten Schilddrüse eine Thymushyperplasie geweckt wird, die also nur indirect mit der Schwäche des Genitales zusammenhängt. Für eine derartige Vorstellung sprechen auch die Versuche von Tescione (1904), der bei ovariotomirten Hündinnen 2—3 Monate nach der Castration eine Hypertrophie der Schilddrüse und eine Zunahme ihres Colloidgehaltes nachweisen konnte.

Bewährt sich diese Annahme in speciellen experimentellen Ueberprüfungen, dann könnte die scheinbare Unstimmigkeit in der Beziehung von Thymus und Genitale beseitigt werden, und es könnte das Vorkommen einer vergrösserten Thymus bei manchen Fällen von Basedow und nach der Castration aus einem einheitlichen Gesichtspunkte: der wechselseitigen Beziehung von Thymus und Schilddrüse erklärt werden, welche die Correlation der Thymus zu allen übrigen endokrinen Drüsen an Intensität zu übertreffen scheint.

Zusammenfassung.

Aus den bisherigen Versuchen über die biologische Bedeutung der Thymus beim Säugethiere ergiebt sich, dass dieses Organ sowohl entwicklungsgeschichtlich als physiologisch dem Schilddrüsenapparat am nächsten steht, mit welchem es zu einer gemeinsamen Gruppe, „der Gruppe der branchiogenen Organe“ gehört.

Die Verwandtschaft mit der Schilddrüse prägt sich vornehmlich dadurch aus, dass die Thymus ähnlich wie die Schilddrüse sowohl zum Knochensystem als auch zum Nervensystem und insbesondere zum Pupillarapparat des Auges in functioneller Beziehung steht.

Die Ausfallserscheinungen nach Thymusexstirpation treten nur nach frühzeitiger und vollständiger Wegnahme dieses Organs auf und scheinen in ursächlichem Zusammenhang mit einer Störung des Kalkstoffwechsels zu stehen. Sie sind weniger intensiv als die Ausfallserscheinungen nach Schilddrüsenwegnahme, entwickeln sich wesentlich langsamer als diese und haben meist nur einen vorübergehenden Charakter.

Die Ausfallserscheinungen können sich wahrscheinlich dadurch leicht zurückbilden, dass für die normalerweise sich involvirende Thymus andere Drüsen mit innerer Secretion, in erster Linie die Schilddrüse die Function übernimmt und das zunächst von der Thymus geleitete gleichförmige Wachsthum des Körpers nun in weiterer Richtung ausbaut.

In diesem Sinne stehen Thymus und Schilddrüse zueinander im Verhältnisse zweier zusammen wirkender Organe, ohne dass eigentlich ein Organ das andere vertreten kann. Die Beobachtung von Concetti



(Riv. clin. ped. 1911), dass die meisten Kinder nach der Geburt einen Hypothyreoidismus darbieten, würde zu Gunsten der Anschauung sprechen, dass in der ersten Lebenszeit hauptsächlich die Thymus die Wachsthumsvorgänge leitet.

Die normale Involution der Thymus in der Pubertät steht mit der selbständigen Entwicklung des Geschlechtsapparates in Beziehung.

Die Betheiligung des Lymphapparats des Körpers an der normalen Entwicklung der Thymus, an der Umwandlung ihres ursprünglich epithelialen Charakters, hat ausser der Correlation der Thymus zu den Drüsen mit innerer Secretion auch eine frühzeitige Beziehung der Thymus zum Lymphapparat des Körpers zur Folge.

Das feine Reagiren der Thymus auf allgemeine Ernährungsstörungen, auf constitutionelle Diathesen, hängt mit dieser Beziehung zum Lymphapparat zusammen.

Die gelegentliche Betheiligung der Thymus am Krankheitsbilde des Morb. Basedowii ist secundärer Natur. Sie wird wahrscheinlich durch eine frühzeitige Störung und Vergrösserung der Schilddrüse ausgelöst, die dann zu einer gleichsinnigen Vergrösserung der Thymus führt.

Die Bedeutung des Status thymicolymphaticus, seine Beziehung zu plötzlichen Todesfällen dürfte erst durch weitere experimentelle Untersuchungen Aufklärung erhalten.

Litteratur.

Asher, L., Discussion zum Vortrage Kraus und Kocher über Schilddrüse. Verhandlungen des Congr. f. inn. Med. München. Wiesbaden 1906. S. 118.

Aschner, B., Function der Hypophyse. Pflüger's Archiv. 1912.

Ascoli und Legnani, Die Folgen der Exstirpation der Hypophyse. Münchener med. Wochenschr. 1912. No. 10.

Basch, K., Ueber Thymusausschaltung. Wiener klin. Wochenschr. 1903.

Derselbe, Beiträge zur Physiologie der Thymus. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906, S. 289 und 1908, S. 668.

Derselbe, Monatschr. f. Kinderheilk. 1908.

Derselbe, Lotos 1908. Diese Zeitschr. 1905.

Basch, K. und A. Rohn, Zum physikalischen Nachweis der Thymus. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 1843.

Baum, Die Thymusdrüse des Hundes. Zeitschr. f. Thiermedicin. 1891. S. 349.

Bircher, E., Zur experimentellen Erzeugung des M. Basedowii. Centralbl. f. Chir. 1912. No. 5.

Blumreich und Jacoby, Untersuchungen über die Bedeutung der Schilddrüse. Pflüger's Archiv f. d. ges. Phys. 1896.

Boccia, Stato istologico del timo dopo la tiroidectomia. La pediatria. 1911. p. 680.

Bracci, Timo e ricambio del calcio. Riv. clin. ped. 1905. p. 572.

Cadeac und Guinard, Quelques remarques sur la rôle du thymus. Compt. rend. soc. biol. 1894. p. 508.

Calzolari, Recherches expérim. sur un rapport probable entre la fonction du thymus et celle des testicules. Arch. ital. de Biologie. 1898. p. 71.

Capelle und Bayer, Thymektomie bei M. Basedowii. Beiträge z. klin. Chir. 1911. S. 214.

Comte, Contribution à l'étude de l'hypophyse. Ziegler's Beiträge. 1908.



Cozzolino, Deformazione dell scheletro degli arti nei giov. conigli in seguito al ablazione del timo. La pediatria. 1903.
Concetti, Hypotiriodismo et distiriodismo nell età infantilo. Riv. clin. ped. 1911. p. 681.
Cunningham, Text book of anatomy. 1902. p. 1156.
Edes, citirt nach U. Soli. Modena 1909.
Erdheim, Ueber einige menschl. Kiemenderivate. Ziegler's Beiträge. Bd. 38.
Erdheim und Stumme, Ueber Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Ziegler's Beiträge. 1898.
Fichera, Sulla destruzione del ipofisi. Lo Sperimentale. 1905. p. 59.
Fischl, Rudolf, Beiträge zur Frage der Bedeutung der Thymus. Diese Zeitschr. 1905.
Frölich und Chiari, Erregbarkeitsänderung des vegetativen Nervensystems nach Kalkentziehung. Archiv f. exp. Path. 1911. H. 3/4.
Galdi, Le thymus dans le traitement du goitre exophthalmique. Il manocomio moderno. 1897.
Garrè, Thymektomie bei Morb. Basedowii. Versammlung d. deutschen chir. Gesellschaft. 1911.
Gebele, H., Ueber die Thymuspersistenz beim Morb. Basedowii. Beiträge z. klin. Chir. 1910. S. 71.
Gellin, Die Thymus nach Exstirpation bezw. nach Röntgenbestrahlung der Geschlechtsdrüsen. Diese Zeitschr. 1910. S. 71.
Gierke, Die Persistenz und Hypertrophie der Thymus bei Basedow. Münchener med. Wochenschr. 1907. S. 775.
Gley, Suppléance supposée de la thyreoide par le thymus. Compt. rend. soc. biol. 1894 und 1909, p. 1017.
Gluck, Thymuspersistenz bei Struma hyperplastica. Berliner klin. Wochenschr. 1894. S. 670.
Grimani, Sugli effetti del trapianto del timo e sulle correlazioni fra timo e testicoli. Arch. di anatomia patol. 1906.
Haberfeld und Schilder, Die Tetanie des Kaninchens. Mittheil. aus den Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1909. S. 727.
Hammar, A., Zur Histogenese und Involution der Thymus. Anat. Anzeiger. 1905.
Derselbe, Fünfzig Jahre Thymusforschung. Wiesbaden 1910.
v. Hansemann, Schilddrüse und Thymus beim M. Basedowii. Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 65.
Hart und Nordmann, Experimentelle Studien über die Bedeutung der Thymus. Berliner klin. Wochenschr. 1910. No. 18.
Hedinger, Thymustod und Status lymphaticus. Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte. 1909.
Henderson, On the relationship of the thymus and sexual organs. Journ. of Physiolog. 1904. p. 222.
Holmgreen, citirt bei A. Kocher. Virchow's Archiv. 1912.
Iutaka Con, Hypophysenstudien. Ziegler's Beiträge. 1909.
Klose und Vogt, Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Beiträge z. klin. Chir. 1910.
Kocher, A., Die histologischen Veränderungen der Schilddrüse beim Morb. Basedowii. Virchow's Archiv. 1912.
Kohn, A., Studien über die Schilddrüse. Archiv f. mikr. Anatomie. 1895 und 1897.
Lucien und Parisot, Contribution à l'étude des fonctions du thymus. Archiv. de méd. expérim. et d'anatomie pathol. 1910. Jaenner.
O. Loewi, Neue Function der Pankreas. Archiv f. exp. Path. 1908. S. 87.
Maresch, Congenitaler Defect des Schilddrüse. Zeitschr. f. Heilk. 1898. S. 250.
Mac Lennan, Alex, An experim. investigation into the function of the thymus gland. Glasgow med. Journal. 1908. August.



Matti, Ueber die Wirkung experimenteller Thymusausschaltung. Mittheil. aus den Grenzgeb. inn. Med. u. Chir. 1912.
v. Mikulicz, Ueber Thymusfütterung bei Kropf und Basedow. Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 337.
Moenckeberg, Persistirende hypertroph. Thymus bei M. Basedowii. Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 1278.
Nordmann, Experimentelle Studien über die Thymusdrüse nebst Bemerkungen zu der Meltzer'schen intratrachealen Insufflation. Archiv f. klin. Chir. Bd. 92. H. 4.
Owen, Thymus feeding in exophthalmic goitre. British med. Journal. 1896. p. 1017.
Paton, N., The thymus and sexual organs. Journal of Physiology. 1911. p. 267.
Paton und Goodall, Contribution to the physiol. of the thymus. Journ. of Physiol. 1907. p. 94.
Pepere, Di un systema paratireoideo accessorio (timico). Giorn. Accad. Med. Torino. 1907.
Perrier, Ch., Modifications histol. de l'hypophyse et de la rate consécutive à la thymectomie. Rev. méd. de la Suisse Romande. No. 10.
Ranzi und Tandler, Ueber Thymusexstirpation. Wiener klin. Wochenschr. 1909. S. 980.
Reinbach, Ueber die Erfolge der Thymusfütterung bei Kropf. Mittheil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1896. S. 202.
Rocaz und Cruchet, Neurolog. Centralbl. 1903.
Rössle, Ueber Hypertrophie und Organcorrelation. Münchener med. Wochenschr. 1908. S. 377.
Schilder, Paul, Ueber die Missbildungen der Schilddrüse. Virchow's Archiv. 1911. S. 246.
Stilling, citirt nach U. Soli.
Soli, U., Contribution alla funzione del timo. Modena 1909.
Sommer und Floercken, Ueber die Function der Thymus. Phys.-med. Gesellsch. Würzburg 1908.
Souques, citirt nach U. Soli.
Squadrini, Il comportamento del timo nelle varie età della vita. Patologica No. 28.
Tandler und Grosz, Untersuchungen an Skopzen. Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 277.
Tescione, Annales ital. Ginaecolog. Napoli 1904.
Verdun, Pathogénie de cretinisme. Thèse de Paris. 1864.
Wagner, Ueber die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. Wiener med. Blätter. 1884. No. 20.
Wiener, H., Ueber den Thyreoglobulingehalt der Schilddrüse nach experimentellen Eingriffen. Diese Zeitschr. 1909. S. 305.
Worms und Pigache, Etat histol. du thymus après la thyreoidectomie. Compt. rend. soc. biol. Bd. 67. p. 500.



XI.

Aus der medicinischen Poliklinik der Universität Halle a. S.
(Director: Prof. Dr. Mohr).

Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkungsweise des Hafermehles.

Von

Dr. H. Jastrowitz.

Zur Bekämpfung der diabetischen Acidose sind in der letzten Zeit verschiedentlich Kohlehydratcuren (Milch-, Kartoffel-, Hafer-, Weizencur) eingeführt worden. Trotzdem ist bisher noch keineswegs die Verwerthung und therapeutische Wirkungsweise der Kohlehydrate für den Diabetiker klar gestellt. Diese Frage wurde durch klinisch-empirische Erfolge, besonders der Noorden'schen Haferbehandlung, sowie durch den Versuch Blum's (1), durch Weizenmehl ähnliche therapeutische Effecte zu erzielen, in den letzten Jahren aufgeworfen und lebhaft discutirt. Es hat somit auch nicht an Versuchen gefehlt, die Wirkung, speciell des Hafermehles, verständlich zu machen, und es existiren eine Anzahl Theorien (2), welche wohl die eine oder andere Componente der Haferwirkung plausibel erscheinen lassen, jedoch eine restlose Erklärung nicht zu geben vermögen. Sowohl die Annahme, dass die Haferstärke eine von der der übrigen Stärkearten verschiedene Structur besitze, als auch die Hypothese, dass im Hafer specifische Substanzen vorhanden seien, die den Kohlehydratstoffwechsel in der Leber oder allgemeiner, die fermentativen Processe überhaupt zu beeinflussen im Stande seien, entbehren bisher der factischen Unterlage. Eine Retention von Zucker im Körper mit partieller späterer Wiederausschwemmung ist gelegentlich beobachtet und als mögliche Erklärung für die Wirkungsweise in einigen Fällen angegeben (3). Diesen Auffassungen von der mehr oder minder eigenartigen Wirkung des Hafers steht die Vergährungstheorie gegenüber, die zuerst von Lipetz (4) verfochten worden ist. Lipetz nahm an, dass das Hafermehl im Darme durch Gährung zerfiele, und die dabei entstehenden Gährungsproducte resorbirt würden, sodass diesen letzteren allein, und nicht dem Kohlehydrat des Hafers, ein calorischer Werth zukomme. Einen Beweis für die Richtigkeit seiner Anschauung glaubte er in der Vermehrung der Bakterien der Fäces und in dem gelegentlichen Auftreten von Durchfällen nach



prolongirten Curen zu sehen. Der Gedanke von Lipetz wurde in jüngster Zeit von Klotz (5) auf Grund anderer Experimente wieder aufgegriffen. Klotz fand nämlich, dass bei mit Phloridzin vergifteten Hunden, die mit Weizenmehl gefüttert wurden, eine 4stündige Aetherextraction geringere Fettmengen lieferte als bei solchen, denen Hafermehl verabreicht war. Da nach den Untersuchungen von Rosenfeld Fettlebern glykogenarm sind, so glaubt Klotz daraus schliessen zu dürfen, dass aus Hafermehl gar kein Glykogen im Körper gebildet würde, dass dasselbe also nicht als Traubenzucker, sondern auf aglykogenem Wege als Zucker- und Schleimsäure etc. resorbirt würde, d. h. als Substanzen, die, wie Baumgarten (6) nachweisen konnte, sowohl vom Diabetiker wie vom pankreasdiabetischen Hunde verwerthet werden. Der Nachweis für das Vorkommen derartiger Substanzen nach Haferfütterung ist bisher nicht erbracht worden. Die einzige durch Oxydation von Kohlehydraten entstehende Säure, die in vermehrter Menge nach Haferfütterung aufgefunden wurde, ist die Oxalsäure, wie dies Hildebrandt (7) beim Kaninchen und Verf. (8) gelegentlich bei einem Fall von Diabetes gesehen hat. Jedoch glaubt Klotz eine Anzahl indirecter Beweise für den differenten Abbau des Hafermehles erbracht zu haben, wie die stärkere Säurebildung der Haferstärke bei der fermentativen und bakteriellen Spaltung, sowie die raschere Umwandlung und die Bildung tieferer Abbaustufen in vitro, endlich die Umwandlung der Darmflora seiner zuvor mit Fleisch genährten Versuchshunde in eine exquisit saccharolytische nach Darreichung von Hafer. Angesichts der prompten Wirkung gerade der ersten Hafertage beim Diabetiker ist die hypothetische Umwandlung der Darmflora hier kaum verständlich.

Um diesen Hypothesen gegenüber eine experimentelle Basis über die Wirkungsweise des Hafers zu finden, wurde an die Prüfung folgender Fragen herangetreten: 1. Wird aus dem Hafermehl wie aus den übrigen Mehlen Glykogen gebildet? 2. Findet eine Resorption des Hafermehles in Gestalt von Traubenzucker durch die Pfortader, d. h. eine Vermehrung des Zuckergehaltes der Pfortader nach Haferfütterung, statt? 3. Steigt allgemein bei experimentellem Diabetes der Zuckergehalt des Blutes nach Haferfütterung an und lässt die Haferfütterung in dieser Beziehung Unterschiede gegenüber dem Weizenmehl, das als Paradigma der gewöhnlich in der Nahrung aufgenommenen Kohlehydrate gewählt wurde, erkennen? Zu diesem Zwecke wurde zunächst untersucht, ob durch Phloridzin glykogenfrei gemachte Hunde aus Hafermehl Glykogen bilden und wie die Haferfütterung den Zuckergehalt des Körperblutes und der Pfortader beeinflusst. Als Controlthiere dienten Hungerhunde, denen kein Phloridzin gegeben war. Ferner wurde an Hunden, denen Herr Prof. Mohr das Pankreas theils total, theils bis auf geringe Reste herausgenommen hatte, die gleichen Untersuchungen angestellt, sowie auch in einem Theile der Versuche der Glykogengehalt der Muskeln untersucht. Die Experimente wurden zunächst am Hungerthier angestellt, weiterhin bei einmaliger und wiederholter Haferfütterung und endlich bei Darreichung von Weizenmehl und vergleichsweiser Verfütterung beider Mehlarten an denselben Hund.



Bezüglich der Methodik sei hier kurz bemerkt, dass in einer grösseren Zahl der Versuche die Glykogen- und Zuckerbestimmung nach Pflüger, letztere mit der Controle von Volhardt, vorgenommen wurde; für die Enteiweissung des Blutes wurde das Schenk'sche Verfahren verwandt. Bei der Zuckerbestimmung nach Pflüger ist die zur Wägung bezw. Titration gelangende Kupferoxydulmenge selbst bei normalem Blutzuckergehalt noch stets eine genügende. So würden bei einem Zuckergehalt von 0,08 pCt. und 25 ccm Blutentnahme nach Abzug von 5 ccm im Eiweissniederschlag retinirter Flüssigkeitsmenge, noch immer 0,0463 g Kupferoxydul für die Bestimmung verbleiben. Es sei hier noch gleich angefügt, dass die Berechnung des Blutzuckers unter der Voraussetzung einer gleichen Vertheilung des Zuckers im Eiweissniederschlag und im Filtrat geschah. Hierzu wurde das letztere genau ausgemessen. Um endlich Einwendungen zu begegnen, die gegen die so vorgenommenen Bestimmungen auf Grund der Untersuchungen von Oppler (9) gemacht werden könnten, wurden in mehreren Versuchen die übrigen reducirenden Substanzen durch Phosphor-Wolframsäure und Bleiacetat entfernt, sodass hier lediglich der Zucker als solcher in Frage kommt und nicht andere Kohlehydrate oder sonstige reducirende Substanzen.

Es könnten weiterhin Bedenken entstehen, ob nach Pankreasexstirpation eine Stärkeverdauung überhaupt noch möglich ist.

Von einer Verabreichung eines diastatischen Ersatzpräparates wurde dennoch Abstand genommen, weil einmal der verschluckte Speichel zur Diastasirung dieser nicht allzu erheblichen Mengen Kohlehydrat, wie sie in den folgenden Versuchen verabfolgt wurden, genügen musste. Andererseits konnte ich mich überzeugen, dass der Dünndarmsaft des oberen Jejunums immerhin gewisse amylolytische Eigenschaften besitzt. Der Darmsaft wurde von einem Hunde gewonnen, bei dem Herr Prof. Haasler die oberste Jejunumschlinge isolirt und eine Thiry-Vella'sche Fistel angelegt hatte. Da auf den natürlichen Reiz nicht genügend Saft zu erhalten war, wurde die Schleimhaut nach dem Vorgange von Foà (10) durch Einspritzen 2proc. Salzsäure künstlich gereizt und so 10—15 ccm Darmsaft gewonnen. Zu den Versuchen verwandte ich eine 1proc. Hafermehl- bezw. Haferstärkesuspension. Hierbei zeigte sich, dass, wie die Differenz zwischen Polarisations- und Reductionsresultat ergab, erhebliche Mengen Maltose gebildet wurden. Das Hafermehl zeigte in derselben Zeit einen geringgradigeren Abbau wie die Haferstärke. Es wurden im Mittel aus 1 g Dextrose äquivalenten Mengen in 48 Stunden bei einem Zusatz von 10 pCt. Darmsaft zu der Suspension umgewandelt vom Hafermehl 9,1 pCt. in Dextrose, 40,1 pCt. in Maltose, bei der Haferstärke hingegen 17,0 pCt. in Dextrose und 49,2 pCt. in Maltose. Aehnliche Resultate gaben mit käuflichem Trypsin angestellte Versuche. Hieraus ergiebt sich, dass die Stärke leichter abbaubar ist wie das entsprechende Mehl. Es ist dies besonders im Hinblick auf die Versuche von Grund und Baumgarten (cf. 1) bemerkenswerth, die mit der Haferstärke nicht den Erfolg auf die diabetische Glykosurie erzielen konnten, der dem Hafermehl zukam.

I. Versuche an phloridzinvergifteten und normalen Hungerthieren.

Im Hinblick auf die Versuche von Klotz wurde zunächst nachgeprüft, ob bei mit Phloridzin vergifteten Thieren nach Fütterung mit



Hafermehl eine Glykogenanreicherung in der Leber sich erreichen lässt. Diesem Zwecke dienten die folgenden 3 Versuche.

Versuch I. 4,5 kg schwerer Hund, hungert seit dem 21. 11. 10 und erhält vom 24. 11. ab je 0,6 g Phloridzin täglich subcutan. Am 1. 12. früh nochmals 0,4 g Phloridzin. Am 1. und 2. 12. erhielt das Thier je 40 g Hafermehl, es wurde $6^1/_2$ Stunden nach der letzten Fütterung getödtet. Die Section ergab, dass der Magen leer war, die Nierenzeichnung war verwaschen, es zeigten sich vereinzelte Blutaustritte; die Leber war orangegelb, ihre Zeichnung undeutlich; ihr Gewicht betrug nur 85 g. Der Glykogengehalt betrug 1,9092 g = 2,25 pCt. In den abpräparirten Muskeln (904 g) wurden weitere 0,5284 g = 0,06 pCt. Glykogen gefunden.

Im Hinblick auf den immerhin nur geringen Glykogengehalt der Leber von 2,22 pCt. dürfte es sich fragen, ob dieses Thier wirklich vor der Fütterung völlig glykogenfrei war. Es wurden daher noch 2 weitere Versuche in möglichster Anlehnung an die Pflüger'sche (11) Vorschrift unternommen. Es sei indess hier gleich bemerkt, dass es wegen des Fütterungsversuches an sich nicht angängig war, die Thiere 7 Stunden nach der letzten Phloridzininjection zu tödten. Andererseits war angesichts der geringen Nahrungszufuhr bei den zum Skelett abgemagerten Thieren von vornherein nicht zu erwarten, dass mit der Fütterung grosse Ausschläge erzielt wurden. Ein negatives Resultat würde also gegen die Glykogenbildung aus Hafermehl nicht sprechen, andererseits musste, wenn es nicht gelang, grosse Mengen dieser Substanz in der Leber aufzufinden, mit der Möglichkeit einer Bildung von Glykogen aus dem Reservematerial des Körpers gerechnet werden.

Versuch II. 8,5 kg schwerer Hund, hungert seit dem 25. 10. 11. Vom 31. 10. bis 3. 11. je 1 g Phloridzin in alkoholischer Lösung subcutan. Aus der Vena portae wurden 47,5 ccm Blut durch Punction entnommen; der Zuckergehalt derselben betrug 0,13 pCt. (Best. n. Oppler), der des venösen Blutes 0,075 pCt. Die Leber wog 195 g und enthielt 1,2922 g = 0,66 pCt. Glykogen. Von der letzten Nahrung wurden ca. 100 ccm = 10 g Hafer, die noch im Magen verweilten, erbrochen.

Versuch III. 6,5 kg schwerer Hund, hungert ebenfalls seit dem 25. 10. 11. Vom 30. 10. bis 3. 11. je 1 g Phloridzin subcutan; am 4., 5. und 6. und auch am 7. 11. je 50 g, am 8. zweimal 50 g Hafer gefressen. Am 8. 4 Stunden nach der letzten Mahlzeit, 8 Stunden nach der ersten getödtet. Im venösen Blute 0,09 pCt. Zucker (Best. n. Oppler). Aus der Vena portae durch Punction zuvor 28,0 ccm Blut entnommen, enthielt 0,18 pCt. Traubenzucker. In der 215 g schweren Leber wurden 3,0215 g = 1,41 pCt. Glykogen als Traubenzucker gefunden. Zu bemerken ist noch, dass die letzte Mahlzeit noch nicht völlig resorbirt war, es fanden sich noch 350 ccm Haferbrei = 35 g im Magen und Duodenum.

Zur Controlle musste nun festgestellt werden, dass, während hier der Zuckergehalt der Pfortader ein relativ hoher (0,13 bezw. 0,18 pCt.) war, bei Thieren, die unter den gleichen Bedingungen hungerten, die oben erwähnten Werthe nicht erreicht wurden. Zu diesem Zwecke wurden zwei 5,1 und 6,3 kg schwere Hunde 7 bezw. 9 Tage ohne Nahrung gelassen und bei den nicht narkotisirten Thieren der Zuckergehalt der



Pfortader und der Vena jugularis bestimmt. Es zeigten sich hierbei nur geringfügige Differenzen; die betreffenden Versuche seien hier kurz angeführt.

Versuch IV. 5,2 kg schwerer Hund, hungert seit dem 5. 11. 11. Am 12. 11. 11 wurde aus der Vena jugularis 21,7 ccm, aus der Pfortader 27,0 ccm Blut entnommen. Der Zuckergehalt des Venenblutes betrug 0,09 pCt. (Bestimmung nach Oppler), der der Vena portae 0,10 pCt. Zur Controlle wurde auch das Glykogen untersucht. Die 165 g schwere Leber enthielt noch 4,3105 g = 2,61 pCt. Glykogen.

Versuch V. 6,3 kg schwerer Hund, hungert seit dem 5. 11. 11. Am 14. 11. 11 wurden aus der Vena portae 26,4, aus der Vena jugularis 18,2 ccm Blut entnommen. Die diesbezüglichen Werthe (Bestimmung nach Oppler) waren 0,10 bezw. 0,092 pCt. Die Leber wog 225 g und enthielt 1,0666 g = 0,47 pCt Glykogen.

Wenn auch die letzten Versuchsreihen einen Beweis für die Glykogenbildung aus dem Hafermehl nicht zu liefern vermochten, so zeigen sie doch, dass beim kohlehydratfreien Thier nach Haferfütterung der Blutzuckergehalt der Pfortader ansteigt, während im Gegensatz hierzu bei alleiniger Inanition derselbe nicht wesentlich verschieden von dem des übrigen Körperblutes ist. Nach diesen Versuchen erschien es unwahrscheinlich, dass das Hafermehl eine Sonderstellung in Bezug auf den Resorptionsweg gegenüber den übrigen Kohlehydraten einnehme, für die v. Mering (12) ja die Resorption durch die Pfortader nachgewiesen hat.

II. Versuche an pankreas-diabetischen Hunden.

Nachdem diese Vorversuche ergeben hatten, dass das Hafermehl Unterschiede gegenüber den übrigen Kohlehydraten nicht erkennen liess, wurde untersucht, wie sich bei Haferfütterung der Glykogengehalt und der Blutzuckerspiegel beim experimentellen Diabetes verhielt.

Sämmtlichen Hunden wurden nach 1—2 tägigem Hungern das Pankreas entfernt (Prof. Mohr); dann, um sie glykogenfrei zu machen, hungerten die Thiere in der Regel 7, ausnahmsweise auch 5 und 6 Tage. Nach dieser Zeit sind Hunde, wie Almagia und Embden (13) schon nachgewiesen haben und wie in zwei Versuchen bestätigt werden konnte, praktisch glykogenfrei; nur Spuren dieser Substanz lassen sich dann noch in der Leber nachweisen. Es sei indessen bemerkt, dass nicht alle Thiere eine so lange Inanition nach Pankreasexstirpation gut vertragen. Einzelne derselben gingen, wie die Section ergab, während dieser Zeit an Schwäche ohne wesentlichen Organbefund zu Grunde. Zunächst lasse ich diese beiden Versuche folgen.

Versuch VI. 6 kg schwerer Hund, hungert seit dem 10. 2. 11; operirt am 12. 2. 11.

15./16. 2.	100 ccm Urin,	2,2 pCt.	= 2,2 g	Zucker,
16./18. 2.	200 „ „	2,5 „	= 5,0 g	„
19./20. 2.	200 „ „	2,1 „	= 4,2 g	„

Im Blute 0,19 pCt. Zucker. Die Urinmengen sind in allen Versuchen mit Wasser auf ein beliebiges Quantum aufgefüllt.



Das Thier wurde am 20. 2. getödtet. Die sofort entnommene Leber enthielt in 180 g 0,1595 g = 0,09 pCt. Glykogen.

Versuch VII. 7 kg schwerer Hund, hungert seit dem 4. 5. 11; operirt am 7. 5. 11.

9./10. 5.	100 ccm	Urin,	4,8 pCt.	= 4,8 g	Zucker,
10./11. 5.	400 „	„	1,3 „	= 5,2 g	„
11./12. 5.	300 „	„	2,5 „	= 7,5 g	„

Das Thier war am 12. 5. durch Verbluten getödtet, das Blut enthielt 0,14 pCt. Zucker; die Leber war 260 g schwer und enthielt 0,1431 g = 0,06 pCt. Glykogen.

Diese Vorversuche bestätigen die obenerwähnte Angabe von Almagia und Embden (12), dass nach 5—7 Tagen bei einem Hunde, dem das Pankreas exstirpirt ist, alles Glykogen bis auf minimale Spuren aus der Leber geschwunden ist, er somit als praktisch glykogenfrei anzusehen ist. Irgendwie erheblichere Glykogenmengen wird man daher an diesen Hunden auf das Fütterungsmaterial zurückführen müssen. Zunächst wurde daher bei derartigen durch Pankreasexstirpation glykogenfrei gemachten Thieren der Einfluss der Haferfütterung auf den Glykogengehalt der Leber untersucht. Einige Male wurden auch die Muskeln zur Glykogenbestimmung herangezogen, um zu untersuchen, ob bei länger dauernder Fütterung in ihnen grössere Mengen Glykogen aufgespeichert werden.

Hierzu wurden die Muskeln vom Skelett möglichst vollständig abpräparirt und von Sehnen und Fett befreit, in der Hackmaschine wiederholt zerkleinert, gewogen und aus einem aliquoten Theile des Fleischgemenges der Glykogengehalt ermittelt. Da diese Manipulationen trotz Hinzuziehung eines Gehilfen stets mehrere Stunden beanspruchten, so liegt die Möglichkeit vor, dass ein Theil des Glykogens der Muskeln sich vor Inangriffnahme der Bestimmung zersetzt hat.

Eine ziemliche Schwierigkeit für das Gelingen der Versuche liegt darin, dass es nicht immer möglich ist, Hunden genügend grosse Mengen Hafermehl beizubringen. Spontan nehmen selbst hungernde, diabetische Thiere einen Haferbrei nur ausnahmsweise. Meist ist man gezwungen, ihnen den Hafer mit dem Magenschlauch zu geben; da ferner eine Haferaufschwemmung für diese Zwecke, um nicht zu dickflüssig zu sein, höchstens 10 proc. sein darf, andererseits aber die durch Pankreasexstirpation und Inanition heruntergekommenen Hunde, wie sich im Laufe der Versuche herausstellte, die Nahrung augenscheinlich nur langsam resorbiren, und dieselbe länger, als es in der Norm der Fall sein dürfte, im Magen verweilt, so tritt namentlich bei Zuführung grösserer Flüssigkeitsmengen, vermuthlich infolge der stets wohl bestehenden circumscripten Peritonitis leicht Erbrechen auf. So ist man daher nicht in der Lage, eine dem Kalorienbedarf des Thieres auch nur annähernd entsprechende Hafermenge zuzuführen. Immerhin gelang es, 40—50 g Hafer in Breiform pro die durch die Sonde zu verfüttern. Trotzdem trat gelegentlich Erbrechen auf, obwohl der Haferbrei natürlich portionenweise gegeben wurde. Störender als letzteres war die schon erwähnte verlangsamte Resorption. Es zeigte sich nämlich, dass mitunter der Hafer zu der



erwarteten Zeit noch gar nicht völlig den Magen verlassen hatte bezw. sich Reste im Duodenum und dem oberen Jejunum vorfanden.

Versuch VIII. 6 kg schwerer Hund, operirt am 31. 10. 1910.

3./4. 11.	200 ccm Urin,	2,2 pCt.	=	4,4 g	Zucker,
4./5. 11.	350 „ „	1,8 „	=	6,3 g	„
5./6. 11.	300 „ „	4,1 „	=	12,3 g	„
6./7. 11.	400 „ „	3,9 „	=	15,6 g	„

Im Urin keine Eisenchloridreaction. Vom 6. Abends bis 7. Mittags gelang es, dem Thier 100 g = K.-H.-Hafer per Magenschlauch beizubringen; $6\frac{1}{2}$ Stunden nach der letzten Fütterung durch Verbluten getödtet. Die Leber enthielt 16,725 g = 6,97 pCt. Glykogen.

Dieser Versuch zeigte, dass im Gegensatz zu den Hungerhunden nach Hafermehlfütterung in diesem Falle eine wesentliche Glykogenmenge in der Leber sich vorfand.

Versuch IX. 12 kg schwerer Hund, hungert seit dem 18. 11. 10; operirt 21. 11. 10.

28. 11.	250 ccm Urin,	4,0 pCt.	=	10,0 g	Zucker,
29. 11.	300 „ „	3,2 „	=	9,6 g	„
30. 11.	300 „ „	4,2 „	=	12,6 g	„
1. 12.	420 „ „	4,7 „	=	14,8 g	„
2. 12.	610 „ „	2,7 „	=	16,3 g	„

Am 30. 11. und 1. 12. erhielt das Thier 50 g, in toto 100 g Hafer = 70 g K.-H. in 2 Portionen und wurde am 2. 12., $12\frac{1}{2}$ Stunden nach der letzten Mahlzeit getödtet durch Verbluten.

Das Blut enthielt 0,20 pCt. Glukose, die Leber wog 335 g und enthielt 5,0948 g = 1,52 pCt. Glykogen. 2620 g abgeschabter Muskeln enthielten 2,5175 g = 0,10 pCt. Glykogen.

Im Gegensatz zu diesen beiden Versuchen, die bezüglich der Glykogenbildung einen scheinbar positiven Erfolg zeigten, gaben weitere Fälle ein völlig negatives Resultat.

Versuch X. 10 kg schwerer Hund, hungert seit dem 1. 4. 11; operirt am 3. 4. 11.

4. 4.	250 ccm Urin,	1,6 pCt.	=	4,0 g	Zucker,
5. 4.	350 „ „	3,3 „	=	11,6 g	„
6. 4.	450 „ „	2,5 „	=	11,3 g	„
7. 4.	450 „ „	1,7 „	=	7,7 g	„
8. 4.	1000 „ „	0,75 „	=	7,5 g	„

Am 8. 4. wurden 25 ccm Blut aus der Vena cruralis entnommen. Das Thier erhielt dann am 8. zweimal 20 g Hafer und am 9. früh noch einmal 25 g, in toto 65 g = 45 g KH.; da es bereits sehr schwach war, konnten leider grössere Quantitäten nicht gegeben werden. Am 9. Abends wurde das Thier durch Verbluten getödtet. Die Leber wog 420 g und enthielt 0,1207 g = 0,03 pCt. Glykogen; die Muskeln 990 g, enthielten 0,9947 g = 0,10 pCt. Glykogen. Das Blut vor der Haferfütterung zeigte 0,12 pCt., nach derselben 0,60 g Traubenzucker.



Ein weiterer ähnlicher Versuch folgt hier.

Versuch XI. 8 kg schwerer Hund, hungert seit 4. 5. 11; operirt 5. 5. 11.

7./8. 5.	200 ccm Urin,	0,4 pCt.	=	0,89 g	Zucker,
8./9. 5.	200 „ „	1,5 „	=	3,0 g	„
9./10. 5.	300 „ „	1,5 „	=	4,5 g	„
10./11. 5.	300 „ „	3,2 „	=	9,6 g	„
11./12. 5.	400 „ „	4,0 „	=	16,0 g	„
12./11. 5.	600 „ „	5,5 „	=	33,0 g	„

Am 12.5. einmal, am 13.5. zweimal 50g, insgesammt 150g Hafer = 105g K.-H. verabfolgt. Getödtet am 13. 5. 6 Stunden nach der letzten Mahlzeit im Magen noch reichlich Hafer. Die 250 g schwere Leber enthielt 0,3106 g = 0,12 pCt. Glykogen; 1860 g Muskeln 173 g = 0,06 pCt. Glykogen. Blut (30,1 ccm aus der Vena cruralis) am Tage vor der Haferfütterung 0,11 pCt., am 13. 0,31 pCt. Zucker, es war somit ein Anstieg um 0,20 pCt. zu verzeichnen.

Da diese beiden Versuche zu einer Glykogenbildung in der Leber nicht geführt hatten und so in starkem Gegensatz zu Versuch VIII und IX stehen, so wurden noch weitere angeschlossen, um zu einem möglichst eindeutigen Resultat zu gelangen. Dieses Mal sollte den Thieren möglichst längere Zeit hindurch Hafermehl verabfolgt werden.

Versuch XII. 8,7 kg schwerer Hund, hungert seit dem 30. 10. 11; operirt am 2. 11.

9./10.	900 ccm Urin,	5,3 pCt.	=	47,7 g	Zucker
10./10.	400 „ „	2,8 „	=	11,2 g	„
11./12.	500 „ „	3,8 „	=	17,4 g	„
12./13.	1000 „ „	4,6 „	=	46,0 g	„

Das Thier hatte am 10. Abends, am 11., 12. und am 13. früh spontan je 50 g Hafer, somit 200 g = 140 KH in 72 Stunden als Brei gefressen. Am 13. 11. wurde das Thier 5 Stunden nach der letzten Mahlzeit getödtet.

Die Tödtung erfolgte hier früher nach der letzten Fütterung als in den früheren Fällen, wo es nur auf die Glykogenbildung allein abgesehen war, da dieses Mal gleichzeitig der Zuckergehalt der Pfortader im Vergleich zu dem des arteriellen und venösen Blutes und das event. Ansteigen des Zuckerspiegels des Pfortaderblutes nach der Haferfütterung untersucht werden sollte.

Am 10. 11. wurden dem Thiere 22,3 ccm Blut aus der Vena jugularis genommen; der Blutzuckergehalt betrug 0,13 pCt. (Bestimmung nach Oppler). Am 11. 11. Abends nach den ersten Fütterungen wurden wiederum 30,6 ccm in derselben Weise gewonnenen Blutes analysirt. Es ergab sich hierbei eine Steigerung des Blutzuckergehaltes auf 0,17 pCt., also um 0,04 pCt., eine Zahl, die wohl ausserhalb der Fehlergrenzen liegen dürfte. Dem unnarkotisirten Thiere wurden hier wie in den folgenden Versuchen 27,2 ccm Blut aus der Vena portae nach breiter Eröffnung der Bauchhöhle entnommen. Zuvor waren mittelst Katheters 30,8 ccm Blut des rechten Herzens durch Katheterismus von der Vena jugularis dextra aus gewonnen worden. Hier betrug der Blutzuckergehalt 0,14 pCt. Das Thier wurde dann durch Verbluten aus der Arteria femoralis, wie



die übrigen, völlig getödtet. In 47,6 ccm arteriellen Blutes betrug der Zuckergehalt 0,15 pCt. Dagegen liessen sich im Pfortaderblut 0,22 pCt. Zucker nachweisen. Somit war der Zuckergehalt des Pfortaderkreislaufs ein erheblich höherer als der des übrigen Körperblutes.

In diesem Falle war indessen der Glykogengehalt der Leber ein ausserordentlich geringer. In dem 193 g schweren Organ fanden sich nur 0,1324 g = 0,07 pCt. Glykogen. In 1905 g abgeschabten Muskeln waren 0,8176 g = 0,04 pCt. Glykogen enthalten.

Um möglichst langdauernde Perioden zu erhalten, wurde diesen Versuchen mit totaler Exstirpation noch ein weiterer angeschlossen, wo das Pankreas zum weitaus grössten Theil entfernt worden war, jedoch am Hilus einige kleine Drüsenläppchen zurückgelassen wurden. Dies Thier zeigte in der ersten Woche keinen Diabetes. Dieser Versuch sollte nachweisen, dass der Anstieg des Dextrosegehalts der Pfortader nach Haferfütterung nicht ein zufälliger, sondern ein constanter Befund sei.

Versuch XIII. 4,9 kg schwerer Hund, hungert seit dem 30. 4. 12; operirt am 1. 5.

8. 5.	200 ccm Urin,	0,75 pCt.	= 1,5 g Zucker,	4,203 g N	D:N = 1,2:1
9. 5.	300 „ „	2,9 „	= 8,7 g „	4,576 g N	
10. 5.	400 „ „	1,75 „	= 6 g „	5,871 g N	
11. 5.	100 „ „	2,5 „	= 2,5 g „	1,334 g N	D:N = 0,8:1
12. 5.	300 „ „	3,25 „	= 9,75 g „	2,670 g N	

Am 9. 5. 30,3 ccm Blut aus der Vena jugularis entnommen. Enthielt 0,26 g Zucker. Am 10. und 11. 5. je 25 g, am 12. 5. 20 g Hafer, insgesammt 85 g = 59 g Kohlehydrat verabfolgt.

Dem Thier wurde, wie in einem der vorigen Versuche, die Bauchhöhle ohne Narkose geöffnet, aus der Vena portae mit der Spritze 25,7 ccm Blut entnommen, das 0,45 pCt. Zucker (Bestimmung nach Oppler) enthielt. Hierauf wurde das Thier durch Verbluten getödtet.

In 28 ccm Blut wurden 0,31 pCt. Traubenzucker gefunden. Die Leber wog 330 g und enthielt nur 0,2719 = 0,08 pCt. Glykogen.

Dieser Versuch zeigt ebenfalls eine Erhöhung des Pfortaderblutzuckers und eine geringere des peripheren Blutes nach Haferfütterung. Auch hier war trotz des nur partiell bestehenden Diabetes eine Glykogenanreicherung in der Leber nicht zu erzielen. Aus diesen Versuchen geht eindeutig hervor, dass sowohl der Blutzuckergehalt wie namentlich der Zuckerspiegel des Pfortaderblutes nach der Haferfütterung beim experimentellen Diabetes, beim totalen sowohl wie beim Sandmeyer'schen ansteigt. Damit ist aber zweifellos bewiesen, dass nach Haferfütterung im Darm Zucker entstanden sein muss. Nicht ganz so einfach ist es, eine befriedigende Deutung für die beiden Fälle mit scheinbar positivem Resultat hinsichtlich der Glykogenbildung zu geben. Diesen beiden Thieren war das Pankreas complet entfernt worden; nun wird nach totalem Fortfall der Pankreasfunction bekanntlich selbst Traubenzucker nicht völlig quantitativ im Urin ausgeschieden, wenn er in kleinen Dosen in die Blutbahn gelangt (14). Wenn die Glykogenbildung nicht etwa



dadurch zu erklären ist, dass hier, wie bei hungernden Thieren, eine Neubildung aus eigenem Körpermaterial stattfindet, sondern wenn diese Erscheinung auf die Nahrung (Hafer) bezogen werden soll, so müsste in diesen Fällen der Hafer entweder als Glukose oder vielleicht in einer anderen Form (hypothetische Kohlehydratsäuren nach Klotz) vom Darm aus resorbirt werden. Allerdings wissen wir bisher gar nicht, ob die letztgenannten Körper als Glykogenbildner anzusprechen sind. Es sei hier hervorgehoben, dass es indessen beim Sandmeyer'schen Diabetes, obwohl man hier bessere Bedingungen für die Verwerthung der Kohlehydrate als beim totalen erwarten konnte, nicht gelungen ist, irgendwie nennenswerthe Glykogenmengen in der Leber aufzufinden. Dies spricht bis zu einem gewissen Grade dafür, dass das hier ja sicher partiell verwerthete Kohlehydrat entweder nicht zu Glykogen aufgebaut oder, zumal bei der gesteigerten Zuckerproduction, zwar vorübergehend zu Glykogen polymerisirt wird, dann aber einen raschen Wiederabbau in der Leber erfährt. Es spielen sicher hier noch eine Reihe anderer Factoren eine Rolle. Vor Allem ist zu berücksichtigen, dass zur Glykogenanreicherung eine Ueberfütterung über den Bedarf nothwendig ist, die bei Hunden mit Haferfütterung aus den oben erwähnten Gründen gar nicht zu erzielen ist. Ferner kommt die schlechte Resorption des Hafers in Betracht, auf die schon oben hingewiesen wurde, so dass die zuletzt gereichte Haferportion wie in Versuch XI gar nicht mehr für die Glykogenbildung zeitlich verwertet werden konnte.

Constant sind jedoch die oben schon hervorgehobenen Resultate bezüglich der Steigerung des Gehalts der Pfortader an Glukose und ebenso bezüglich der allgemeinen Steigerung des Zuckerspiegels nach der Haferfütterung; gerade das erstere Factum spricht in entscheidender Weise für den hepatischen Weg der Resorption. Es geht dies aus ihm um so deutlicher hervor, als die Bestimmungen hier nach dem Verfahren von Oppler, also unter Ausschluss irgend welcher anderer reducirender Substanzen vorgenommen wurde, und als ferner niemals auch nur annähernd so grosse Differenzen zwischen dem Zuckergehalt des Körper- und Pfortaderblutes, wie sie nach Darreichung von Hafer zu verzeichnen waren, bei normalen hungernden Controlthieren angetroffen wurden.

Oben ist bereits auf die Wahrscheinlichkeit hingewiesen worden, dass beim Pankreasdiabetes gewisse Mengen Kohlehydrat verwerthet werden. In dieser Richtung besonders beachtenswerth erscheint mir Versuch XII, obwohl natürlich auch hier zugegeben werden muss, dass es sich um eine vorübergehende Retention von Traubenzucker gehandelt haben könnte, der nur bei Abbruch dieses Versuches noch nicht völlig ausgeschwemmt war. Vom 10. 11. Abends bis 13. 11. Mittags erhielt das Thier 200 g Hafer = 140 g Kohlehydrat; wenn nun die resorbirte Kohlehydratmenge nur 100 g betrüge, was wohl etwas zu tief gegriffen sein dürfte, so würde sich nach Abzug der während dieser Zeit im Urin ausgeschiedenen 75 g Kohlehydrate ein Rest von 25 g ergeben, der entweder oxydirt oder doch im Körper enthalten sein müsste. Einen gleichmässigen Zuckergehalt von 0,15 pCt. aller Körpergewebe im Augenblick des Todes vorausgesetzt, ergeben sich 9,6 g Gesammtzuckergehalt bei einem Gewicht



von 6,4 kg vor dem Tode. Hierzu käme die dem Leber- und Muskelglykogen entsprechende Menge von 1 g Dextrose. Wenn das in Haut, Knochen und Eingeweiden enthaltene, nicht bestimmte Glykogen mit 1,4 g veranschlagt wird, so würde das einen Gesammtgehalt des Thieres an Kohlehydraten von ca. 12 g ausmachen. Nach Abzug dieser 12 g Körperkohlehydrat verblieben somit mindestens 13 g Zucker, die der Verbrennung anheimgefallen sein müssten. Diese Zahl ist schon aus dem Grunde zu niedrig, weil der im Urin ausgeschiedene Zucker doch wohl nicht allein auf die Haferfütterung zu beziehen ist, sondern zu einem Theil auch dem zersetzten Körpereiweiss entstammen dürfte.

Aehnlich zeigt Versuch XIII mit partiellem Pankreasdiabetes, dass die Zuckerausscheidung während der Fütterungstage mit Hafer beträchtlich hinter der verabfolgten Kohlehydratmenge zurückbleibt und dass der Quotient D:N, der während des Hungers in den Vortagen 1,2 betragen hatte, unter Einfluss der Haferzufuhr auf 0,8 absinkt. Gerade dieses ist der beste Beweis dafür, dass hier ein Theil des Kohlehydrats verwerthet wird.

Es entstand nun weiterhin die Frage, ob Weizenmehl sich beim Pankreasdiabetes anders verhielt wie Hafermehl. Diesem Zwecke dienten die nun folgenden 3 Versuche.

Versuch XIV. 11 kg schwerer Hund, hungert seit dem 25. 6. 11; operirt am 26. 6. 11.

30./1. 6.	1000 ccm Urin,	3,8 pCt.	=	38,0 g	Zucker
1./2. 6.	750 „ „	4,4 „	=	33,0 g	„
2./3. 6.	300 „ „	5,2 „	=	15,6 g	„
3./4. 6.	300 „ „	3,6 „	=	3,6 g	„
4./5. 6.	300 „ „	3,8 „	=	3,8 g	„
5./6. 6.	300 „ „	3,0 „	=	3,0 g	„
6./7. 6.	500 „ „	1,4 „	=	7,0 g	„

Am 5. früh 32,7 ccm Blut aus der Vena cruralis dextra, die 0,18 pCt. Blut enthielten, entnommen. Am 7. früh wurde das Thier 14 Stunden nach der letzten Mahlzeit getödtet, nachdem es am 5. und 6. je 40 g Weizenmehl erhalten hatte. Das Blut enthielt 0,28 pCt. Glukose, die Leber wog 390 g und enthielt 0,6074 g = 0,15 pCt. Glykogen. Die Muskeln, 2170 g, enthielten 1,1244 g = 0,51 pCt. Glykogen.

Dieser Versuch zeigt, dass trotz zweitägiger Fütterung das Thier glykogenfrei geblieben war, der Blutzucker dagegen eine Steigerung um 0,1 pCt. aufwies.

Es folgen noch 2 Versuche mit Sandmeyer'schem Diabetes.

Versuch XV. 8,2 kg schwerer Hund, hungert seit dem 25. 5. 11; operirt am 26. 5. 11. Bis zum 30. 5. keine Glykosurie.

30. 5.	300 ccm Urin,	0,25 pCt.	=	0,75 g	Zucker
31. 5.	400 „ „	0,75 „	=	3 g	„
1. 6.	300 „ „	1,2 „	=	3,6 g	„
2. 6.	400 „ „	2 „	=	8 g	„

Am 1. 6. 40,0 ccm Blut entnommen, enthielten 0,12 pCt. Am 2. 6. 8 Stunden nach der letzten Fütterung getödtet. In der 235 g schweren Leber wurden nur



0,8075 = 0,34 pCt. Glykogen gefunden. Der Blutzuckergehalt war indessen auf 0,18 pCt. gestiegen. Dem Tiere waren am 2. 6. früh und 1.6. mittags je 25 g Weizenmehl = 35 g Kohlehydrat verabfolgt worden, von denen 8 g sofort wieder im Urin erschienen, während der Blutzucker wieder um 0,06 pCt. anstieg.

Der letzte Versuch hatte die vergleichsweise Fütterung von Hafer und Weizen zum Ziele.

Versuch XVI. 5,6 kg schweres Thier, hungert seit dem 17. 2. 12; operirt den 19. 2. 12. (Partielle Exstirpation.)

25. 2.	300 ccm Urin,	0,2 pCt.	= 0,6 g Zucker,			
26. 2.	200 „ „	0,5 „	= 1 g „	2,12 g N		50 g Hafermehl
27. 2.	1000 „ „	0,2 „	= 2 g „	·2,42 g „		
28. 2.	700 „ „	0,4 „	= 2,8 g „	2,05 g „		50 g Weizenmehl
29. 2.	460 „ „	0,2 „	= 0,9 g „	4,31 g „		
1. 3.	400 „ „	0,3 „	= 1,3 g „	3,37 g „		

Am 25. 2. 25,1 ccm Blut aus der Vena femoralis dextra entnommen, enthielten 0,14 pCt. Zucker (Best. nach Oppler), am 28. 2. nach Verabreichung von je 5 g Hafermehl in 2 Tagen Entnahme von 20,5 ccm Blut aus der Vena femoralis sinistra, 0,18 pCt. Vom 28. 2. bis 1. 3. wurden täglich je 50 g Weizenmehl verabfolgt. Am 1. 3. aus der Art. femoralis 80 ccm Blut, enthielten 0,24 pCt. Zucker. Die Leber wog 284 g und enthielt 0,4055 g = 0,14 pCt. Glykogen.

Die soeben angeführten Versuche lassen einen Schluss auf ein andersartiges Verhalten des Weizenmehles nicht zu. Der Glykogengehalt der Leber war bei den Weizenthieren minimal. Wenn dem auch der gelegentliche Befund grösserer Glykogenmengen bei Hafermehlhunden in der Leber entgegensteht, so lässt sich angesichts des geringfügigen Glykogengehaltes der meisten Haferhunde wohl schliessen, dass, hinsichtlich der Glykogenablagerung, zwischen beiden Kohlehydraten kein wesentlicher Unterschied besteht. Bei allen 3 Versuchen war hingegen eine Steigerung des Blutzuckers zu verzeichnen, gleich wie bei den Fütterungsversuchen mit Hafermehl. Insbesondere war ein Unterschied in dem Einfluss des Hafer- und Weizenmehles auf den Zuckerspiegel bei Verfütterung an dasselbe Thier nicht zu constatiren.

III. Zusammenfassung.

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor:

1. dass beim Pankreas-Diabetes sich unter Haferfütterung gelegentlich nicht unwesentliche Mengen Glykogen in der Leber vorfinden, die wahrscheinlich in dem verabfolgten Kohlehydrat ihre Quelle haben;
2. dass der Blutzuckergehalt dieser Thiere nach Haferfütterung ansteigt;
3. dass bei Phloridzin- und Pankreasthieren eine Erhöhung des Zuckergehalts der Pfortader nach Haferfütterung eintritt;
4. dass bei pankreas-diabetischen Hunden ein Theil des Kohlehydrates bei Haferdarreichung oxydirt wird.

Diese Einzelthatsachen zeigen, dass sich Hafermehl beim experimentellen Diabetes an sich nicht anders verhält wie die übrigen Kohlehydraten, d. h., dass es wie diese als Dextrose auf dem Pfortaderwege zur Resorption



gelangt. Für die Aufnahme als Kohlehydratsäuren fehlt bisher sowohl der entscheidende Befund wie auch die Vorbedingungen, die Klotz für das Zustandekommen einer solchen Gährung aufgestellt hat. Der Diabetiker steht fast nie längere Zeit unter laktovegetabilischer Diät: gerade das Gegentheil ist der Fall. Es handelt sich nämlich meist um Kranke, denen längere Zeit strenge Diät verabfolgt wurde, auch sind, wie Grund und Baumgarten (16) zeigten, im Koth bei Haferkuren mit günstigem Erfolge keine Gährungserscheinungen nachweisbar. Endlich ist nach denselben Autoren die Fettleber bei Haferkost kein constantes Symptom.

Ob Verschiedenheiten in der fermentativen und bakteriellen Spaltung der einzelnen Stärkearten und die Besonderheiten des Hafermehles, über die bisher noch keine völlige Uebereinstimmung herrscht, praktisch wirklich daneben noch in Betracht kommen, sei dahingestellt. Da die Haferstärke an sich therapeutisch versagt (Grund und Baumgarten) und nur das Hafermehl wirkt, liegt der Gedanke nahe, dass garnicht das biochemische Verhalten der Stärke als vielmehr die durch physikalische Eigenschaften des Mehles bedingte langsame Resorption das ausschlaggebende Moment ist. Wiederholte Versuche bezüglich der Dauer des Aufenthalts von Haferbrei im menschlichen Magen, die, veranlasst durch die lange Verweildauer des Haferbreies im Magen und oberen Dünndarm der Versuchshunde, an einem poliklinischen Patienten angestellt wurden, liessen Unterschiede gegenüber anderen Mehlbreiformen nicht erkennen. Untersuchungen über die Resorptionszeit im Darme lassen sich beim Menschen nicht ausführen. Drei Thatsachen erscheinen jedoch auffällig. Die langsame Resorption des Hafermehles bei den Versuchshunden, der raschere Abbau der Haferstärke gegenüber dem Mehle und die allgemeine Thatsache, dass Diabetiker Kohlehydrate um so besser vertragen, je langsamer die Resorption vor sich geht, je schwerer die mechanische Aufschliessbarkeit der dargebotenen Substanz ist (Schrotbrot, Grahambrot). Endlich ist die Auffassung, dass die Hafercur in gewissem Grade den Stoffwechsel dämpft, nicht völlig von der Hand zu weisen.

Ein Factum geht aus diesen Versuchen mit Sicherheit hervor, das ist die Resorption des Hafermehles auf dem gewöhnlichen Resorptionswege für Kohlehydrate, nämlich durch die Pfortader und die consecutive Steigerung des Blutzuckerspiegels. Das zweite Moment, das hier in Frage kommt, für welches aber nur Wahrscheinlichkeitsgründe geltend gemacht werden können, ist die verlangsamte Resorption. Gerade in der Aufnahme des Kohlehydrates als solchen in refracta dosi liegen die günstigsten Oxydationsbedingungen für den diabetischen Organismus. Hierdurch wird auch die antiketoplastische Wirkung garantirt, auf die es ja vor allem bei den Kohlehydratcuren ankommt.

Litteratur.

1. Blum, Münch. med. Wochenschr. 1911. No. 27.
2. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 1912. S. 332.
3. Derselbe, Med. Klinik. 1909. No. 35. S. 129.
4. Lipetz, Zeitschr. f. klin. Med. 1905. Bd. 56. S. 188.



5. Klotz, Ergebn. d. inn. Med. Bd. 8. S. 592. — Monatsschr. f. Kinderheilk. 1911. Bd. 10. S. 285. — Jahrb. f. Kinderheilk. 1911. Bd. 73. S. 391. — Diese Zeitschrift. Bd. 9. S. 539. — Münch. med. Wochenschr. 1911. No. 51.
6. Baumgarten, Diese Zeitschr. Bd. 2. S. 53.
7. Hildebrandt, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 35. S. 141.
8. Jastrowitz, Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 28. S. 34. — Jastrowitz und Beuttenmüller, Diese Zeitschr. Bd. 9. S. 365.
9. Oppler, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1910. Bd. 65. S. 363. — Derselbe, Ebenda. Bd. 75. S. 71.
10. Foa, cit. nach Abderhalden's Arbeitsmethoden. Bd. 3. S. 201.
11. Pflüger und Junkersdorff, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 131. S. 201.
12. v. Mering, Dubois Arch. 1877. S. 377.
13. Almagia und Embden, Hofmeister's Beitr. 1907. Bd. 7. S. 298.
14. Mohr und Hesse, Diese Zeitschr. Bd. 6. S. 300.
16. Grund und Baumgarten, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 104. S. 168.



XII.

Zur Wirkung der Regulatoren des Intestinaltractes.

(Als Einführung der folgenden Arbeiten.)

Von

Prof. **G. v. Bergmann,**

Director der inneren Abtheilung des Stadt-Krankenhauses zu Altona.

Zwei Impulse von ungeahnter Gewalt haben der Klinik unserer Tage sich mitgetheilt. Sie combiniren sich zu ganz besonderer Wirkung, wenn sie beide zugleich auf die Erforschung des Intestinaltractes gerichtet werden.

Wir meinen einerseits die Einwirkung der jüngsten, bei Weitem der bedeutendsten physikalischen Untersuchungsmethode der inneren Medicin, nämlich der Röntgenmethodik. Sie ist ja für die Erforschung des Verdauungsrohres unendlich fruchtbar, auch von der experimentellen Physiologie und Pathologie gerade hierfür herangezogen worden.

Wir meinen andererseits den umgestaltenden Einfluss auf das Denken, welcher dadurch sich ständig vollzieht, dass wir gewissermaassen fast alle Objecte der inneren Medicin, alle Eingeweide, ihrer Function nach regulirt wissen durch hemmende und erregende Impulse, im visceralen Nervensystem verlaufend, Impulse, welche ertheilt werden durch vom Körper selbst producirte Pharmaca. Eben diese können wir aber auch zu Zwecken des Erkennens sowohl wie zu solchen activer Therapie von aussen her einführen und die Fülle immanenter, selten klar zu übersehender Möglichkeiten nicht nur durch die unendliche Vielheit körperfremder Stoffe vermehren, sondern auf dem Wege des pharmakologischen Experimentes Aequivalente physiologischen und pathologischen Geschehens hervorrufen.

Wer mit eigenen Augen auf dem Durchleuchtungsschirm das gewaltige Phänomen grosser Colonbewegung beim Menschen als einer der Ersten sehen durfte[1]), den lässt dieser Eindruck, der für einen Kliniker so ganz im Gegensatz zu der noch vor Kurzem die Vorstellung beherrschenden Lehre stand, nicht wieder los. Wenn es ihm weiter gelingt, den Erreger des Darmes zu reizen durch ein Pharmakon aus der Gruppe der Vaguserreger, das sein Analogon im körpereignen Cholin hat, und er nun den vorher ruhigen menschlichen Dickdarm sich wie einen Wurm winden sieht, sieht wie ein wildes Durcheinander von Darmbewegungen aller Typen nun ausgelöst ist, entschieden vergleichbar den Vorgängen, die ein „nervöser Darmkatarrh“ ohne Einwirkung durch

1) v. **Bergmann** u. **Lenz**, Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 31, und v. **Bergmann**, Verhandl. d. Röntgencongresses. 1912.



äussere Mittel erkennen lässt — dem wird dies unmittelbar Geschaute zu mehr als einem Einzelbeispiel für Vieles, das nun klinischer Forschung zugänglich gemacht werden kann.

Dringt man aber tiefer ein in das Problem der Pathologie der Darmbewegungen beim Menschen, so bemerkt man neben dem lückenhaften Wissen schon in Bezug auf die einfacheren physiologischen Vorgänge die Complexität pathologischen Geschehens auf diesem Gebiete.

Es ist nicht möglich, wie von röntgenspecialistischer Seite gemeint wurde, z. B. die Phänomene der Obstipation einfach in ein paar Componenten scheinbar restlos aufzutheilen. Setzt man Varianten für die Function ein — seien es auch nur die primitivsten, nämlich Modificationen der Ingesta und damit veränderte Reizgrössen von der Schleimhaut aus, oder setzt man gar Varianten ein, welche die nervöse Ansprechbarkeit des Darmes auf dem Wege des vegetativen Nervensystems beeinflussen, — so ist das scheinbar einfache Problem der Obstipation in eine Vielheit von Einzelfragen aufgelöst, die für die menschliche Pathologie erst aufgeklärt sein müssen und heute uns noch nicht gestatten, eine Aufstellung von Kategorien durchzuführen, übrigens ein stets gewagtes Spiel der Abstraction.

Für eingehende Untersuchungen über die Darmbewegungen am Menschen waren, wie angedeutet, die Wege noch nicht geebnet, ganz im Gegensatz zu gewissen motorischen Magen-Phänomenen, die heute schon reif sind, auf die Klinik projicirt zu werden. Ich komme später auf diese zurück.

Für die Darmbewegungen schien mir das Zurückgehen auf das Thierexperiment geboten. Hierfür fand mein Assistent, Herr Dr. Katsch, einen Weg, den er mit Dr. Borchers beschritten hat. Er gestattet noch ganz anders unmittelbare Anschauung wie die indirecte Methode des Schattenbildes im Röntgenverfahren. Das Celluloid-Bauchfenster lässt uns grosse Abschnitte des Darmes, im Bedarfsfalle auch die anderen Contenta der Bauchhöhle, tagelang beobachten unter Verhältnissen, die als physiologisch im vollsten Sinne des Wortes anzusehen sind. Im Gegensatz zu den hochwichtigen Resultaten, die am überlebenden Darm gewonnen wurden (Magnus), sind hier zwar complicirtere, aber weil dem Leben adaequate, für den Kliniker fruchtbare Ergebnisse zu zeitigen.

Die folgenden Arbeiten bringen zunächst die Durchführung der Idee des experimentellen Bauchfensters durch die Herren Katsch und Borchers*), dann ebenfalls von Beiden die Wirkungen physikalischer Agentien auf Darmbewegung und Darmdurchblutung*.

Das Katsch'sche Bauchfenster setzt uns aber neben der Beobachtung auch psychischer Einflüsse auf die Darmbewegungen* in die Lage, die modernen pharmakologischen Ergebnisse am Kaninchendarm in einer Weise zu prüfen, die Analogien zur klinischen Wirkung hat*. Die vorliegende Zeitschrift ist nicht der Ort, eine Reihe praktischer Schlussfolgerungen zu ziehen, die schon jetzt möglich scheinen, obwohl es sich um Beobachtungen am Kaninchen handelt*.

*) Siehe das Verzeichniss am Schluss dieser Einführung.



Ich glaube, dass das experimentelle Bauchfenster eine bessere Grundlage zum Studium der Pathologie der Darmbewegungen auch am Menschen gegeben hat. Wir sehen darin eine Controlmethode für die durch das Röntgenverfahren zu gewinnenden Ergebnisse am Menschen.

Eine am Menschen durchgeführte experimentelle Arbeit, welche als Stoffwechsel-Arbeit in etwas lockerem Zusammenhange mit dem Bisherigen erscheinen mag, hat dennoch Beziehung zur Darmmotilität, weshalb wir sie hier schon anführen[1]). Sie behandelt das Problem der Kot-Ausnützung und des Kot-Transportes, wenn der mechanische Reiz der Cellulose auf die Darmwand fast bis Null verringert wird und dennoch chemisch Cellulose vorhanden ist. Die beste Ausnützung der Nahrung, und speciell der Cellulose durch den Darm in diesen fein zermahlenen Gemüsen (Gemüsepulver nach Dr. Friedenthal) ist so gewährleistet, und doch führt z. B. diese bessere Ausnützung nicht zur Obstipation, im Gegentheil, der geringere Reiz bei übererregbarem Darm bewirkt einen normaleren Ablauf der Darm-Motilität.

Auch für das Verständniss sehr wichtiger Momente bei den Darmbewegungen, nämlich für die Entstehung der Darmgase, liefert die Untersuchung einen Beitrag.

So hoffen wir, das Studium der Darmbewegungen nicht einseitig von den extraintestinalen regulirenden Nerven aus, sondern auch mit Rücksicht auf den Ingestenreiz hin studiren zu können.

Dass die Klärung der Motilitätsvorgänge am Magen für die Klinik schon fruchtbarer gewesen ist, wurde berührt; z. B. ist die Pylorusfunction wohl leichter zu beurtheilen wie irgend ein Bewegungs-Vorgang am Darm. Dennoch scheint, übrigens wiederum von specialistisch-radiologischer Seite, diese Function doch zu einfach aufgefasst; nicht der chemische, d. h. der Salzsäure-Reflex von Mehring und etwa noch mechanische Momente von der Schleimhaut aus, namentlich der des Duodenum, bedingen allein Schluss und Oeffnung des Pylorus, aucht nicht, wenn man noch mechanische Fernwirkungen hinzurechnet. Auch hier führt nur die Berücksichtigung der regulirenden Nervenimpulse weiter. Eine klinische Untersuchung zeigte uns die Abhängigkeiten der Pylorusfunction vom vegetativen Nervensystem*. Sie giebt damit, um das Wesentliche zu nennen, ein Verständniss für den Pylorospasmus beim Ulcus ventriculi, der sich findet auch bei normaler, selbst herabgesetzter Acidität und der bei Hyperacidität ohne Ulcus vermisst werden kann. Vielleicht auch umgekehrt wird ein Verständniss gewonnen für die frappirende Entdeckung der Pylorusinsufficienz beim Ulcus duodeni. Auf diesem Gebiet scheint die unmittelbare Anwendung auf die Klinik bereits möglich, ja sie hat die Genese des Ulcus ventriculi in ein besonderes Licht gerückt*.

Die Einflüsse des vegetativen Nervensystems auf Magen und Darm und das Bestehen dieser Einflüsse in der Pathologie führen in ihrer Verallgemeinerung zum Studium des vegetativen Nervensystems als einem Maass der Constitution.

Die berühmte Forderung, solche Maasse aufzustellen, die von meinem

1) s. das nächste Heft dieser Zeitschrift.



Lehrer Kraus gestellt ist und mit deren Durchführung er bekanntlich in „der Ermüdung als Maass der Constitution" den Anfang machte, scheint nach den jüngsten Studien der Wiener Schule über Vagotonie und Sympathicotonie auf neuer Basis möglich, freilich liegen die Dinge ganz anders, als sie dort zuerst vermuthet wurden. Es combiniren sich Tonusmehrungen in beiden Gebieten, ja es scheint unrichtig, eine erhöhte Empfindlichkeit gegen die Erreger und Lähmer desselben Systems überhaupt als „Tonie" zu bezeichnen; darüber möchten unsere klinischen Erfahrungen berichten*.

Das Gesammtwissen vom visceralen Nervensystem giebt bessere Einsicht auch in das Studium des Theilgebietes, eben das der Darmbewegungen, für welches in dieser Zeitschrift Beiträge hiermit niedergelegt werden. Es zeigt uns die Vielheit der Factoren, welche motorische, secretorische und resorptive Leistung des Darms beherrschen, d. h. die Mannigfaltigkeit der Beeinflussung nervöser Darmfunction, ebenso wie es den Kliniker auf die Vielheit solcher Einflüsse beim „nervösen Darm" hinweist. Hier herrschen — nicht alles sei genannt — Sympathicus, Cranial-Autonomes, Sacral-Autonomes, „Enteric-System", in ihrem Spiel und Gegenspiel die Resultante bedingend.

Ich hielt es für nöthig, das gedankliche Band, welches die Reihe der erscheinenden Arbeiten verbindet, gelegentlich der Veröffentlichung der ersten zu entrollen, da mir der Zusammenhang für das Verständniss jeder einzelnen wesentlich scheint.

Sie seien in diesem Sinne hier angeführt:

Zur Wirkung der Regulatoren des Intestinaltractes. (Als Einführung.) Von Prof. G. v. Bergmann.

Beiträge zum Studium der Darmbewegungen:

1. Das experimentelle Bauchfenster. Von Dr. Katsch und Dr. Borchers.
2. Ueber physikalische Beeinflussung der Darmbewegungen. Von Dr. Katsch und Dr. Borchers. S. 237.
3. Pharmakologische Einflüsse auf den Darm bei physiologischer Versuchsanordnung. Von Dr. Katsch. S. 253.
4. Psychische Beeinflussung der Darmmotilität. Von Dr. Katsch. S. 288.

Die Wirkung physikalisch fein vertheilter Gemüse auf den Darm und ihre Bedeutung für den Stoffhaushalt, zugleich als Beitrag zur Lehre der Celluloseverdauung. Von Dr. Strauch.

(Diese Arbeiten in der Zeitschr. f. exp. Pathologie u. Therapie. Dieses Heft.)

Ferner wird u. A. Bezug genommen auf folgende Arbeiten, die aus der medicinischen Abtheilung des Stadtkrankenhauses zu Altona eben erscheinen:

Die Function des Pylorus in ihrer Bedeutung für die Klinik. Von v. Bergmann und Katsch. Archiv f. klin. Medicin.

Zur Lehre vom Ulcus ventriculi. Von v. Bergmann. Münchener med. Wochenschr.

Das Ulcus duodeni. Von Katsch und Westphal, ebenda.

Klinische Erfahrungen über das vegetative Nervensystem. Von v. Bergmann, Katsch und Westphal. Münchener med. Wochenschr.



XIII.

Beiträge zum Studium der Darmbewegungen.

I. Mittheilung:

(Aus der med. u. chirurg. Abth. des Stadt-Krankenhauses Altona.
Directoren: Prof. G. v. Bergmann und Prof. Jenckel)

Das experimentelle Bauchfenster[1]).

Von

Gerhardt Katsch und **Eduard Borchers,**
Assistent der med. Abtheilung. Assistent der chirurg. Abtheilung.

(Mit 5 Abbildungen im Text.)

Anknüpfend an die Arbeit von v. Bergmann und Lenz* über die Dickdarmmotilität des Menschen werden am Altonaer städtischen Krankenhause unter Prof. v. Bergmann's Leitung röntgenologische Studien über die Darmbewegungen fortgeführt. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen entstand das Bedürfniss, eine thierexperimentelle Methode zur Ergänzung der Versuche in verschiedener Hinsicht zur Verfügung zu haben. Die von uns für diese Zwecke ausgearbeitete Technik, die sich bereits gut bewährt hat, bringen wir im Folgenden zur Mittheilung.

Durch die Arbeiten, die von Pawlow's Schule sowie von anderer Seite in den letzten 2 Jahrzehnten geleistet wurden, sind wir heute verhältnissmässig gut unterrichtet über die Physiologie des digestiven Drüsenapparates. Wir kennen dessen überraschende Abstimmung auf adäquate Reize und das feine correlative Ineinandergreifen seiner Theile. Ungleich weniger förderten Pawlows geniale Versuche unsere Kenntniss von den motorischen Vorgängen am Verdauungsrohr. Und auch die mit anderer Methodik gewonnenen Kenntnisse über dieses physiologisch und klinisch so bedeutende Kapitel sind noch recht unvollständig. Infolgedessen mag die Angabe eines neuen Weges zum Studium der mechanisch-motorischen Quote des Verdauungsvorganges eine Berechtigung haben.

Ueberblicken wir kurz die einzelnen Verfahren, die zum Studium der Darmbewegungen in Anwendung gebracht worden sind, so steht, was die Leistungsfähigkeit betrifft, an erster Stelle die Röntgenmethode, der wir die wesentlichsten Aufklärungen auf diesem Gebiet verdanken. Es ist das Verdienst des Amerikaners Cannon*, die Röntgenmethodik für die Darmphysiologie nutzbar gemacht zu haben. Seine Versuche wurden im Wesentlichen an Katzen durchgeführt, denen wismuthhaltige Nahrung verfüttert wurde und bei denen danach vor dem Fluoreszenzschirm

1) Zum Theil nach einem Demonstrationsvortrag, gehalten im Hamburger Biologischen Verein im April 1912.

* s. das Litteraturverzeichniss am Schlusse der Arbeit.

bezw. durch die photographische Platte die Bewegungen des Intestinaltractus mit ziemlich viel Details beobachtet werden konnten. In erster Linie Magnus* hat die Cannon'sche Methodik übernommen und mit deren Hilfe unsere Kenntnisse ausserordentlich bereichert. Am Menschen haben sich besonders Holzknecht*, ferner Roux und Balthazard, v. Bergmann und Lenz*, Gotthold Schwarz, Boehm, Haenisch, Stierlin u. a. m. mit der röntgenologischen Erforschung der Darmbewegungen beschäftigt. Und man kann sagen, dass die physiologischen Anschauungen über die Darmthätigkeit durch die Radiologie gerade in letzter Zeit recht erhebliche Umwälzungen erfahren habe.

Indessen hat das Röntgenverfahren seine Grenzen und erlaubt nicht, gewisse Einzelheiten am Darm zu studiren. Im Wesentlichen beruht diese Einschränkung darin, dass die Röntgenmethode eine indirecte ist, die nicht den Darm und seine Bewegungen, sondern den Darminhaltschatten und dessen Verschiebungen zur Anschauung bringt. Aus diesem Grunde bedarf es der Ergänzung durch Methoden, die eine directe Besichtigung des Darmes ermöglichen.

Wenn wir von den rein analytischen Zwecken dienenden Methoden absehen, die in körperwarmer, sauerstoffdurchströmter Ringerlösung die Bewegungen überlebender Darmtheile und Darmmuskelstreifen zu besichtigen und graphisch zu registriren gestatten — solche Untersuchungen verdanken wir Bayliss und Starling*, und besonders Magnus* — so präsentiren sich fast alle übrigen angewandten Methoden als Varianten des isotonisch-isothermischen Salzbades. Diese Methode ist ursprünglich eine Idee des holländischen Militärarztes Sanders, der sie gemeinsam mit van Braam-Houckgeest* ausgearbeitet hat. Man durchtrennt unter sorgfältiger Blutstillung in der Mittellinie die Bauchdecken des gefesselten Versuchsthieres bis auf das Peritoneum, versenkt das Thier in einem indifferenten Kochsalzbad und eröffnet unter Wasser die Bauchhöhle vollends. Die heraustretenden, im Wasser flottirenden Därme sind dann der directen Besichtigung zugänglich. — Will man vermeiden, dass die an der Oberfläche schwimmenden Darmschlingen mit der Luft in Berührung kommen, so kann man mit Jakobj* eine Glasplatte auf dem Bade schwimmend erhalten. — Um andererseits die Application von localen chemischen Reizen auf die Serosa zu ermöglichen, hat Pohl das Wasserbad ersetzt durch eine feuchte Wärmekammer mit doppelter Wandung, die das ganze Thier nach Eröffnung der Bauchhöhle aufnimmt. Wegen der nicht unbeträchtlichen Umständlichkeit des Kochsalzbades — man braucht für ein Kaninchen eine grosse Wanne und 60—100 Litern Kochsalzlösung — hat v. Cyon* eine compendiösere Modification angegeben: er eröffnet die Bauchhöhle des in Rückenlage festgebundenen Thieres, zieht die Wundlefzen senkrecht in die Höhe, fixirt sie in dieser Lage und füllt die so entstehende Mulde, auf deren Grunde die Därme liegen, mit indifferentem Salzwasser auf. Da alle diese Methoden erheblich unphysiologische Verhältnisse schaffen, so meint Magnus* mit Recht, man könne für die meisten Zwecke darauf verzichten. Er begnügt sich damit, den eventrirten Darm mit warmen Salzcompressen zu bedecken, die häufig ausgewechselt werden. Da, wo man manipuliren will,



lüftet man kurz die bedeckenden feuchten Tücher. Aehnlich macht es auch Böhm*, indem er nach Eröffnung des Bauches die Därme dauernd mit Ringerlösung berieseln lässt und Abkühlung verhindert. Die hierbei nöthige Aethernarkose beeinflusst allerdings die Darmbewegungen ziemlich erheblich.

Der Vollständigkeit halber sei bemerkt, dass auch mit Pawlowschen Fisteln zahlreiche Motilitätsuntersuchungen ausgeführt worden sind (z. B. von Brandl und Tappeiner, London, Tobler, Cohnheim und Best, Bickel und Roeder, Katsch). Ausser der Fortpflanzungsgeschwindigkeit und den Druckverhältnissen im Darmtractus erfährt man durch diese Versuche nichts Wesentliches über die Motilität. Endlich ist in neuester Zeit die Jakobäus'sche Laparoskopie auch für das Studium der Magendarmbewegungen empfohlen worden. Nach unserer Ansicht hat diese Methode vorwiegend einen klinisch diagnostischen Werth. Für das Studium der Darmphysiologie ist sie bisher nicht angewandt. Wir können uns auch nicht viel davon versprechen wegen der Kleinheit des Gesichtsfeldes, der zeitlich begrenzten Beobachtungsmöglichkeit und der durchaus nicht völlig physiologischen Untersuchungsbedingungen. Die Methode besteht bekanntlich darin, dass ein Kindercystoskop durch einen Troikarteinstich in die Bauchhöhle eingeführt und nach Aufblähung des Abdomens mit steriler Luft die einzelnen Eingeweide in das Gesichtsfeld des Cystoskops eingestellt werden.

Im Allgemeinen kann man sagen, dass wir bezüglich der feineren Analyse der Darmbewegungen durch die erwähnten Untersuchungen am überlebenden Organ viele Details erfahren haben. Zu leisten ist dagegen noch manches in der Synthese dieser elementaren Vorgänge zu dem complexen motorischen Geschehen am Verdauungsrohr. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet mag die im Folgenden von uns zu schildernde Methodik — die sich als chirurgisch-physiologische im Pawlowschen Sinne den vivisectorischen Eingriffen gegenüberstellt — einen Fortschritt bedeuten, denn sie gestattet, feinste Einzelheiten zu beobachten und ermöglicht dennoch unter physiologischen Verhältnissen einen Ueberblick über das Zusammenspiel der einzelnen Bewegungsformen, über die Bewegungsvorgänge am Darm in ihrer physiologischen Complexität.

Methodik.

Die Anlegung eines Bauchfensters für experimentelle Zwecke gestaltet sich nun folgendermaassen. (Bei Durchsicht der Litteratur haben wir übrigens jetzt gefunden, dass schon van Braam Versuche gemacht hat, die Bauchwand bei Thieren „wenigstens für einige Tage“ durch gläserne Fenster zu ersetzen. Er kam jedoch damit nicht zu Stande und bekehrte sich zu der Badmethode von Sanders.)

Zunächst ist grosser Werth auf geeignete und schonende Lagerung des Thieres zu legen, da diese nicht nur während der Operation, sondern die ganze Lebensdauer des operirten Thieres hindurch beibehalten werden soll; es sei denn, dass man dasselbe mit eingenähtem Bauchfenster wieder in den Stall zurückbringen und herumlaufen lassen will.



Es ist einleuchtend, dass ein Thier, das man 2—3 Wochen in Rückenlage auf einem Brett beobachten will, nicht in gewohnter Weise mit straff um die Extremitäten geschnürtem Strick befestigt werden kann. Eine derartige qualvolle Situation, die schliesslich mit Gangrän der Pfoten endigen würde, kann man leicht vermeiden, indem man Heftpflasterstreifen in der Art der Heftpflasterextension an allen vier Beinen anlegt und daran die Fixation ausübt.

Um die Entstehung von Decubitalulcera zu verhüten, bettet man das Kaninchen auf eine dicke Schicht Watte.

Die Narkose wird mittelst Aether durch eine geübte Person ausgeführt.

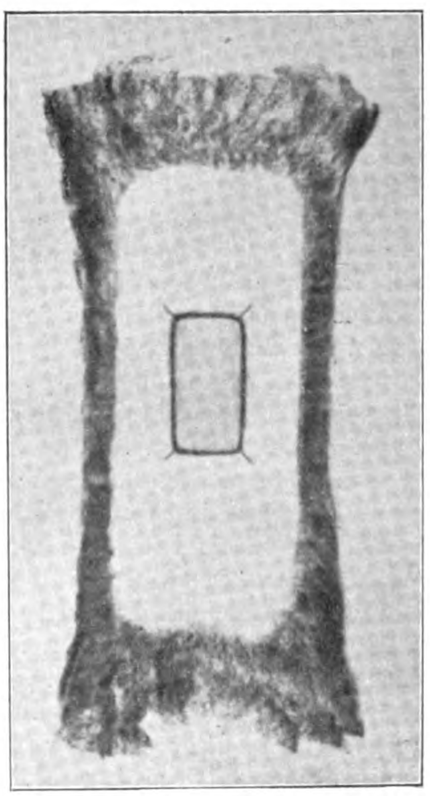


Abb. 1.

Eine unerlässliche Bedingung für die Operateure ist eine gute Desinfection der Hände und absolute Asepsis während der Operation, um Peritonitis zu vermeiden.

Als Material für das einzusetzende Fenster bewährte sich uns das Celluloid, das allen Anforderungen, wie Durchsichtigkeit, Schmiegsamkeit, nicht zu grosser Härte und leichter Sterilisirbarkeit, genügt. Bei der Wahl des Stückes darf eine gewisse Dicke nicht überschritten werden, es muss noch gut mit der Nadel zu perforiren sein.

Die Sterilisation desselben wird durch sorgfältiges Abreiben mit Aether und einige Stunden langes Liegenlassen in 1 prom. Sublimatlösung erreicht; Kochen macht Celluloid für unsere Zwecke unbrauchbar.

Nachdem dann noch durch Rasiren der Bauchdecke des Thieres, Abäthern, Bestreichen mit 5 proc. Jodtinctur und Abdecken der Umgebung des Operationsfeldes mit sterilen Tüchern alle Vorbereitungen erledigt sind, wird mit der Operation begonnen.

Man schneide zunächst aus Haut, Unterhautbindegewebe und oberflächlicher Fascie ein rechteckiges Fenster, das etwa ein Viertel der Grösse des beabsichtigten hat, heraus, mache an allen vier Ecken in diagonaler Richtung nach aussen mittelst eines Scheerenschlages kurze ca. 1 cm lange Incisionen (Abb. 1) und präparire die Hautränder nebst der Fascie von der Unterlage ab.

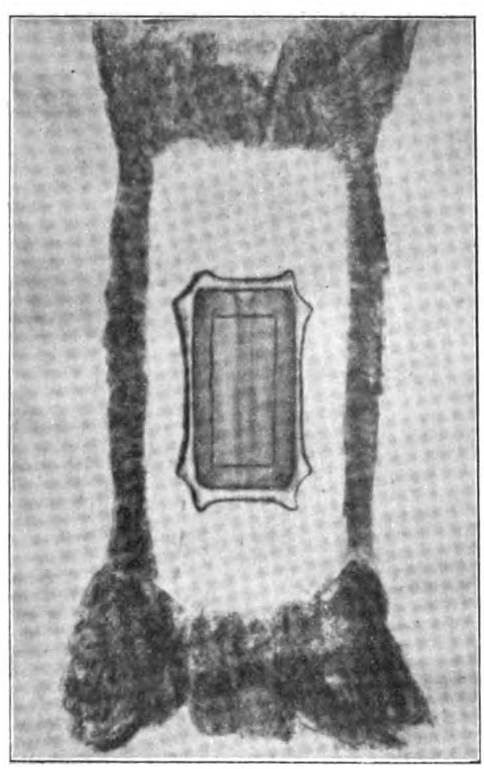


Abb. 2.

Ein ebensolches, jedoch grösseres Fenster excidire man dann aus den Muskelschichten der Bauchdecke, achte aber wieder darauf, den Defect nicht zu gross werden zu lassen, da die Muskeln ebenso wie die Haut sich stark retrahiren (Abb. 2); Abb. 3 giebt etwa die so resultirende Situation wieder.

Jetzt sorgfältigste Blutstillung, um spätere die Uebersicht störende Nachblutungen in den wieder geschlossenen Bauchraum zu verhüten.

Der zweite Act der Operation besteht in dem Schluss der Bauchhöhle durch Einnähen des Celluloidfensters, und zwar muss das betr. Stück Celluloid die Ränder des Bauchwanddefectes etwa 1 cm überragen. Nach Abrundung der Ecken wird es mittelst fortlaufender Naht an die Muskelschicht befestigt, indem man zunächst an einer Ecke eine Knopf-



naht anlegt und dann mit engen Stichen ringsherum näht, um womöglich so schon einen luftdichten Abschluss der Bauchhöhle zu erzielen.

Die Art der Anlegung der Naht und die Führung der Nadel ist aus Abb. 4 zu ersehen.

Hat man so einen guten Verschluss des Bauches erreicht, so entfernt man die noch darin enthaltene Luft durch Einführen einer Hohlsonde zwischen zwei Nähten hindurch und Compression des Bauches; dann rasches Zurückziehen der Sonde.

Die Operation ist beendet, wenn man noch von allen Seiten die Haut nebst der Fascie über den Rand des Celluloids herüberzieht, die

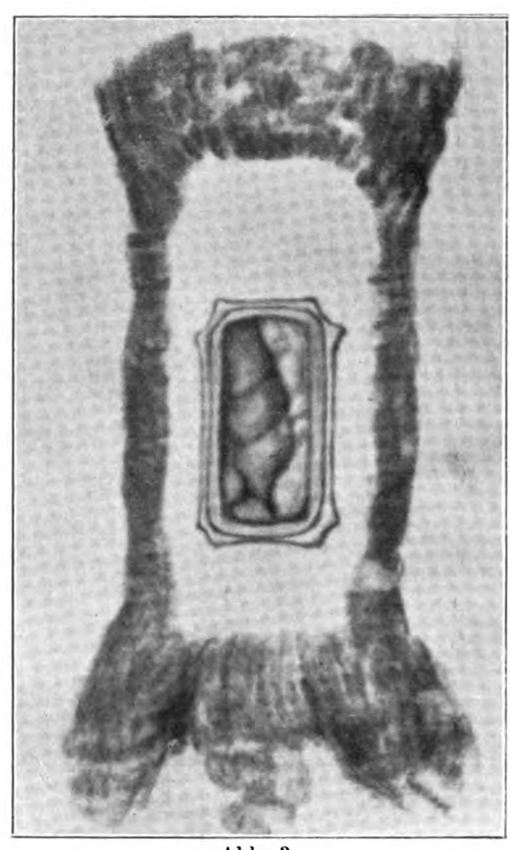


Abb. 3.

Hautränder in den Ecken mittelst Michel'scher Klammern aneinander fixirt (Abb. 5) und die Grenze zwischen Haut und Celluloid mit Collodium bestreicht.

Man kann sich auf diese Weise ein beliebiges Organ der Bauchhöhle: Magen, Dickdarm, Dünndarm, Rectum nebst Blase und Uterus, einstellen.

Schliesslich decke man noch, um einen Wärmeverlust zu vermeiden, das Thier gehörig mit Watte zu und bewahre es in einem warmen Raum auf.

Die weitere Behandlung gestaltet sich einfach: Am ersten Tage lasse man das Thier in Ruhe, gebe ihm höchstens ein wenig Wasser

mittelst Pipette zu trinken; man nehme Experimente noch nicht vor, weil die Schädigung durch die Narkose es empfindlich gemacht hat. Vom nächsten Tage ab kann man frische Gemüse und Brot, die meistens gern genommen werden, verfüttern.

Beabsichtigt man ein Thier lange am Leben zu erhalten, so empfiehlt es sich, das Bauchfenster nicht zu gross zu machen; man lasse es einige Stunden nach der Operation aufstehen und bringe es in einen mit Watte gepolsterten Stall. Es gelang uns so, ein Thier mit einem Fenster 4 × 5 cm 51 Tage am Leben zu erhalten, es war in seinem Benehmen durch nichts von einem gesunden Thier zu unterscheiden.

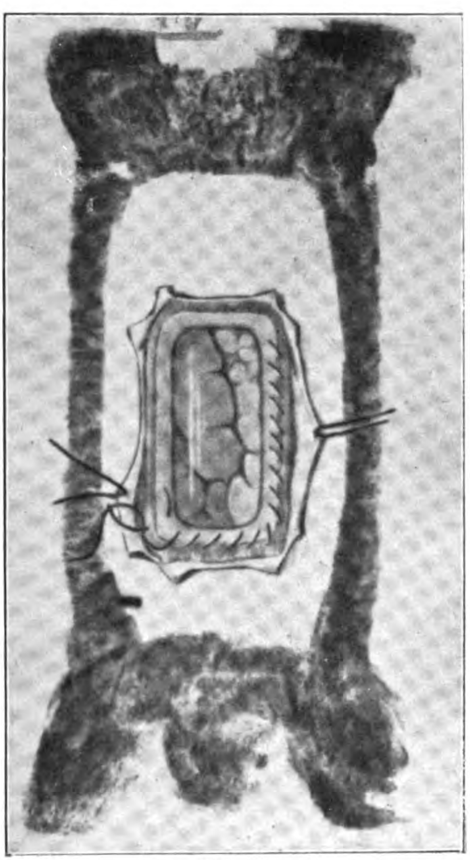


Abb. 4.

Bei einem Thier, das 18 Tage nach der Operation starb, haben wir durch histologische Untersuchung festgestellt, dass das Celluloidfenster von einer Schicht jungen Bindegewebes an seinen Rändern umschlossen war. Nichts von Entzündung oder Granulationsgewebe war zu finden. Herr Prosector Dr. Hueter bestätigte uns freundlichst, dass es sich um Fremdkörpereinheilung im besten Sinne handele.

Im Allgemeinen bleiben die in Rückenlage festgebundenen und gut gepflegten Thiere 14 Tage am Leben und sind dabei äusserst mobil und fresslustig. Peritonitis haben wir nie erlebt, sie starben meist an den Folgen der Experimente. Der Exitus des 51 Tage am Leben gebliebenen

Kaninchens trat durch Eventration der Baucheingeweide nach Durchschneiden der Nähte ein. Man wird zwar gewöhnlich in den ersten Tagen nach der Operation eine ganz geringe Menge leicht sanguinolenter Flüssigkeit zwischen den Darmschlingen finden, es handelt sich hier aber nicht um peritonitisches Exsudat, sondern um ein aus der Muskelwunde stammendes harmloses Transsudat, das wieder resorbirt wird.

Schwierigkeiten macht ab und zu die starke Füllung der Blase, da manche Kaninchen in Rückenlage nicht oder nur schwer uriniren können; die Blase wird dann so gross, dass der Fundus bis hoch hinauf in die

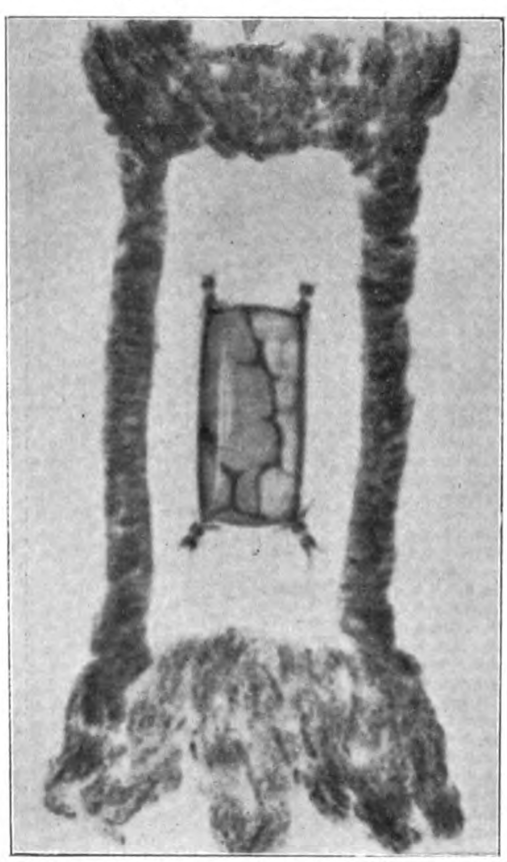


Abb. 5. Auf den Zeichnungen, die aus der ersten Zeit unserer Versuche stammen, ist das Fenster wesentlich kleiner angegeben, als wir es jetzt anzulegen pflegen, das Rechteck reicht jetzt meist so weit, als es die knöchern-knorpelige Begrenzung der Bauchfläche überhaupt gestattet.

Bauchhöhle rückt und den vorliegenden Darm verdrängt. Es bleibt einem in solchem Fall nichts übrig, als zu katheterisiren, was sowohl beim Männchen wie beim Weibchen mittels dünner halbstarrer Katheter gelingt. Im Anschluss hieran möchten wir noch eine Modification unserer Methode erwähnen, die zwar unphysiologisch ist, uns aber ab und zu gute Dienste geleistet hat.

Wenn es uns nämlich darauf ankam, die Bewegungsvorgänge fast am ganzen Intestinaltractus, vom Pylorus bis ans Rectum zu übersehen, so injicirten wir mittels grosser steriler Spritze einige Hundert Cubik-



centimeter feuchter Luft in die Abdominalhöhle, die dadurch stark aufgebläht wurde. Es gelingt so, schon durch ein kleines Fenster hindurch, sich ein Uebersichtsbild vom ganzen Inhalt der Bauchhöhle zu verschaffen, eventuell nimmt man eine elektrische Taschenlampe zur Beleuchtung zu Hülfe. Nach einiger Zeit kann man die Luft durch eine Canüle wieder ablassen — das Ganze ist ein Experiment, das man einige Male am Tage wiederholen kann. Man wird diese Modification, die — allerdings unter Hintansetzung vollkommen physiologischer Verhältnisse — einen grösseren Ueberblick ermöglicht, gelegentlich zur Ergänzung heranziehen.

Wir geben hier kurz eine Operationsstatistik über unsere letzten Thiere, die beweisen möge, dass wir wirklich unter physiologischen Bedingungen beobachten. Bei kunstgerechter Technik ist eine Peritonitis ausgeschlossen. Das Celluloid bleibt absolut reizlos liegen. Nach einiger Zeit kann man sogar durchaus von Fremdkörpereinheilung sprechen. So war z. B. bei Kaninchen No. AX nach 10 Tagen das Collodium abgeplatzt, die Wundränder waren luftdicht an das Fenster angeheilt und das Thier lebte noch weitere 41 Tage. Ausser an Kaninchen haben wir an 5 Katzen die Bauchfensteroperation ausgeführt[1]).

Kaninchen Serie B I. Acuter Vergiftungsversuch, am 2. Tage Exitus.

Kaninchen Serie B II. Operirt am 2. 6. 12. Vom 3. 6. an tägliche Experimente. † am 16. 6. an Ohreiterung.

Kaninchen Serie B III. Operirt am 2. 6. † am 10. 6. Atropinvergiftung.

Kaninchen Serie B IV. Operirt am 9. 6. 12. † am 13. 6. Keine anatomische Todesursache. Keine Peritonitis.

Kaninchen Serie B V. Operirt am 23. 6. † am 1. 7. Das Thier war frei im Käfig herumgelaufen. Dabei riss schliesslich die Haut theilweise vom Fenster ab. Es trat eine Peritonitis ein.

Kaninchen Serie AX. Operirt am 1. 5. 12. Einsetzen eines sehr kleinen Bauchfensters (4 × 5 cm) in die Mitte des Bauches, Fixirung durch Knopfnähte. Thier nach 2 Stunden losgebunden. Bauch wird am oberen und unteren Rand des Fensters durch je einen Heftpflastergurt zusammengehalten. Am 11. 5. Heftpflaster entfernt; Fenster festgeheilt, Ränder schliessen dicht. Collodium abgeplatzt. Thier bewegt sich vollkommen frei. Darm gut sichtbar, keine Verwachsungen. Am 20. 6. Nachts reisst eine Seite des Fensters los. Eventration. Exitus am nächsten Morgen. An den übrigen drei Rändern ist das Fenster noch fest mit dem Gewebe verbunden. Lebensdauer 51 Tage.

Kaninchen Serie A, No. XI. Operirt am 5. 5. Aus Versuchsgründen in gesundem Zustand am 7. 5. getödtet.

Kaninchen Serie A, No. XII. Operirt am 12. 5. † 13. V. Bei Application eines rectalen Einlaufs wurde der Darm perforirt. Im Anschluss daran Peritonitis.

Kaninchen Serie A, No. XIII. Operirt am 16. V. Exitus am 27. 5. Das männliche Thier konnte in Rückenlage nicht uriniren. Darum täglich Katheterismus, zum Schluss Blasenpunction. Von da aus Infection des Peritoneums.

Kritik der Methode.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Bauchfenster-Methode dem Sanders'schen Kochsalzbad und dessen Modificationen erheblich überlegen ist. Wir möchten diesbezügliche und folgende Punkte hervorheben.

1) Anmerk. bei der Correctur: In den 6 Monaten, die seit der Niederschrift dieser Arbeit verstrichen sind, ist die Statistik der Bauchfensteroperation dadurch noch wesentlich besser geworden, dass die Thiere erst einige Tage nach dem Eingriff zu Versuchen benutzt werden.



1. Das Kochsalzbad schafft unphysiologische Verhältnisse. van Braam betont das selbst. Und ebenso äussert sich v. Cyon in diesem Sinne. Auch wenn man die Thiere ruhig im Salzbade liegen lässt und sowohl Unterkühlung als Hyperthermie vermeidet, leben sie nicht länger als 1—5 Stunden. Sie gehen unter Athemstörungen und heftigen dyspnoischen Krämpfen zu Grunde. Unter solchen Verhältnissen eine normale Darmthätigkeit zu erwarten ist kaum angängig*. Auer hebt hervor, dass die Eröffnung der Leibeshöhle an sich beim Kaninchen die peristaltischen Bewegungen hemmt, eine Thatsache, die auch für den Menschen dem Chirurgen hinreichend bekannt ist. Auch Kionka* betont in einem recenten Referat, dass durch die Eröffnung der Bauchhöhle pathologische Verhältnisse geschaffen werden, die sich namentlich in dem motorischen Verhalten des Darmrohres wiederspiegeln können. Beachtenswerth ist auch, was Pawlow* gegen die „acuten“ Versuche im Allgemeinen sagt: „Es ist nicht unmöglich, dass bei grossen Läsionen, d. h. wenn die Verhältnisse lebensgefährlich werden, der Organismus gleichsam mit Vorbedacht die Thätigkeit vieler anderer Organe bremst, sei es mit der Absicht sich auf die Vertheidigung des bedrohten Punktes zu concentriren, sei es um im Ruhezustande dem Verderben der Organe unter anormalen und schwierigen Verhältnissen vorzubeugen.“ Endlich sind es nach Magnus* „zweierlei Maassnahmen, welche ein Studium des normalen Ablaufs der Verdauungsbewegungen fast unmöglich machen. Das ist erstens die Narkose und zweitens die Eröffnung der Bauchhöhle. Beide beeinträchtigen die normalen Bewegungen stark und heben sie unter Umständen vollkommen auf.“ Diese beiden Maassnahmen kommen nun bei uns nicht in Betracht. Uns ermöglicht die Fenster-Methode, die Darmbewegungen in völlig normalem Ablauf zu betrachten, nachdem jeder durch den operativen Eingriff bedingte Reiz abgeklungen ist. Im Allgemeinen betrachten wir den Darm jetzt 48 Stunden nach der Operation als normal; doch haben wir zahlreiche Versuche auch erst nach 8, 14 und mehr Tagen nach der Operation angestellt. Wenn wir betonen, dass sich bei unserer Methode der Darm unter den natürlichen ziemlich complicirten intraabdominellen Druckverhältnissen befindet, so liegt darin mehr als ein theoretischer Gegensatz zu den vivisectorischen Methoden. Denn in einer pharmakologischen Versuchsreihe von v. Bergmann und Katsch, bei der zum Vergleich die Badmethode herangezogen wurde, zeigte sich, dass ein evidenter Unterschied in der Intensität und besonders in der Mechanik der Darmbewegungen zu constatiren ist, je nachdem sie bei geschlossener Bauchhöhle oder am eventrirten Thier beobachtet werden. Auf diesen Punkt wird in der einschlägigen Publication ausführlicher zurückzukommen sein.

2. ist nicht zu unterschätzen, dass wir chronische Versuche mit quasi unbegrenzter Beobachtungsdauer anzustellen in der Lage sind. Das Kochsalzbad ist dagegen nur für den ganz acuten Versuch verwendbar. van Braam klagt selbst, dass er mit seiner Methode nicht in der Lage war, den Einfluss der Laxantien ordentlich zu studiren, wegen der zu kurzen Lebensdauer der Thiere. Er sagt ferner noch weiterhin einschränkend: „wäre es möglich bei der von uns befolgten Methode die

Thiere während längerer Zeit am Leben und in normalem Zustande zu erhalten, so halten wir für gewiss, dass auch der Magen und das Coecum Bewegungen und das Colon energischere gezeigt haben würden." Wenn man Glück hat, kann man in der That auch im Wasserbad solche Bewegungen sehen. Aber ungleich leichter bekommt man sie bei einige Zeit fortgesetzter Beobachtung eines Fensterthieres zu Gesicht.

3. ist schliesslich nicht bedeutungslos, dass die Methode ausserordentlich einfach und bequem ist. Das Kochsalzbad ist wirklich eine umständliche Sache im Vergleich. Und wenn dagegen ein Kaninchen nach einer Operation von 25 Minuten sein Bauchfenster hat, so ist die Beobachtung des Darms bequem und mühelos. Wir glauben nicht fehlzugehen in der Annahme, dass durch das Fensterverfahren es in Zukunft möglich sein wird, jedem Studenten einmal die Anschauung zu verschaffen, was Pendelbewegungen, was Darmperistaltik, was Spasmen etc. sind, indem ein Kaninchen mit Bauchfenster in der Vorlesung demonstrirt wird. Gerade über die einfache Pendelbewegung z. B. begegnet man noch in modernen Lehrbüchern der Physiologie ziemlich unklaren Vorstellungen, weil eben die Anschauung dieser Dinge fehlt.

An zweiter Stelle wollen wir an ein paar Beispielen erläutern, dass die Fenstermethode neben dem Cannon'schen Röntgenverfahren ihre Existenzberechtigung hat. Das Röntgenverfahren ist ja, was die Erhaltung physiologischer Bedingungen betrifft, unserer Methode mindestens ebenbürtig. Dagegen verführt es zu Irrthümern, wenn man von Darminhaltsverschiebungen auf Darmbewegungen schliesst. Es ist, wie wir oft und mit Sicherheit constatirt haben, ein normaler Vorgang, dass Darminhalt mit ziemlicher Geschwindigkeit durch eine längere Darmstrecke hindurchschiesst, ohne dass irgend etwas von Bewegung oder Contraction an diesem Darmtheil zu beobachten wäre — ein Vorgang, der durch die vis a tergo einer weiter oralwärts statthabenden Contraction ja leicht erklärt werden kann. Der Röntgenologe übersieht ferner die Bewegungen des leeren und meist auch des gasgefüllten Darmes, die sich von denen des mit Chymus gefüllten in manchem unterscheiden. Sind wir doch in der Lage, den Darminhalt durch die sich flach an das Fenster anlegenden Darmwände hindurch genau zu erkennen. (Man sieht z. B. häufig kleine, kaum stecknadelgrosse Wurmparasiten etc.) Ein weiterer Vortheil für uns ist, dass wir gegenüber dem Licht- und Schattenbild des Fluorescenzschirmes in der Lage sind, Farben zu sehen. In Folge dessen können gleichzeitig mit der Motilität die Durchblutungszustände des Darmes registrirt werden. Ja, man kann ferner die allmähliche Füllung der Chylusgefässe (z. B. nach Milchfütterung) und das Vorschreiten des weissen Chylus in den Chyluswegen des Dünndarms und des Mesenteriums aufs deutlichste verfolgen. Endlich aber sind die feinen Details der intestinalen Bewegungsvorgänge, die röntgenologisch nicht darstellbar sind, durch das Bauchfenster dem Auge zugänglich. Und nebenbei hat auch der Cannon'schen Röntgenmethodik gegenüber unser Verfahren den Vorzug grösserer Einfachheit. Auf der medicinischen Abtheilung des Altonaer Krankenhauses hat sich übrigens bereits gezeigt, dass sich Röntgenstudien und unsere chirurgisch-experimentelle Methode in vortheilhafter Weise ergänzen.



Anhangsweise bemerken wir noch, dass die Fenstermethode nicht allein für Beobachtungen über den Magendarmkanal unter physiologischen und experimentell-pathologischen Bedingungen geeignet ist. Blasencontractionen lassen sich natürlich sehr einfach zur Anschauung bringen. Neues wird ferner die Beobachtung der Uterusbewegungen durch das Bauchfenster bringen etc. Zuletzt ist es auch nicht uninteressant, eine im Laufe von Tagen sich entwickelnde Peritonitis als Vorgang durch das Fenster zu verfolgen, während der Anatom sich darauf beschränken muss, Peritonitiden verschiedenen Alters als Zustände zu studiren.

Ein dem Bauchfenster analoges Thoraxfenster haben wir mit Hülfe von Ueberdrucknarkose ebenfalls angelegt, und werden darüber an anderer Stelle berichten.

Zusammenfassung: Das experimentelle Celluloidbauchfenster ist die einzige chirurgisch-physiologische Methode zur feineren und direkten Beobachtung der Magendarmbewegungen. Es ermöglicht chronische Beobachtung durch Tage und Wochen. Es ist allen einschlägigen Vivisectionsmethoden und in einigen Punkten auch dem Röntgenverfahren überlegen.

Literatur.

Auer, cit. nach Magnus in Tigerstedt's Handbuch d. physiol. Methodik.

Bayliss u. Starling, The mouvements and innervation of the small intestine. Journ. of physiol. 1899. Bd. 24 u. 1901. Bd. 26.

v. Bergmann u. Lenz, Ueber die Dickdarmbewegungen des Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 31.

v. Bergmann, Röntgen-Congress und Congr. f. innere Medicin. 1912.

Bickel u. Katsch, Chirurgische Technik zur normalen und pathologischen Physiologie des Verdauungsapparates. Berlin, Hirschwald, 1912.

Böhm, Münchener med. Wochenschr. 1912.

van Braam-Houckgeest, Untersuchungen über die Peristaltik des Magens und Darmcanals. Pflüger's Archiv. 1872.

Cannon, American journ. of physiol. 1902. Jan. Vol. 6.

v. Cyon, Methodik der physiologischen Experimente. 1876.

Holzknecht, Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 42.

Jakobij, Beiträge zur Kenntniss der Darmbewegungen. Schmiedeberg's Archiv. 1892. Bd. 29.

Kionka, Darmwirkung der Abführmittel. Jahrescurse f. ärztl. Fortbildung. 1911. August.

Magnus, Die Bewegungen des Magendarmcanals. Tigerstedt's Handbuch d. physiol. Methodik. 1908.

Derselbe, Pflüger's Archiv. 1907.

Derselbe, Die experimentellen Grundlagen der Röntgenuntersuchung des Magendarmcanals. Referat XXIX. Congr. f. inn. Med. 1912.

Derselbe, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren. Pflüger's Arch. 1904.

Pawlow, Allgemeine Technik der physiologischen Versuche und Vivisectionen. Tigerstedt's Handb. d. physiol. Methodik. 1910. I.

Derselbe, Operative Methodik des Studiums der Verdauungsdrüsen. Ebenda. 1908.



XIV.

Beiträge zum Studium der Darmbewegungen.

II. Mittheilung:

(Aus der med. u. chirurg. Abth. des Stadt-Krankenhauses Altona.
Directoren: Prof. G. v. Bergmann und Prof. Jenckel)

Ueber physikalische Beeinflussung der Darmbewegungen.

Von

Gerhardt Katsch und **Eduard Borchers,**
Assistent der med. Abtheilung. Assistent der chirurg. Abtheilung.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Durch die von uns angegebene Methode des experimentellen Bauchfensters ist es zum ersten Male möglich geworden, die Wirkungsweise der in der Therapie der Darmleiden angewandten physikalischen Agentien unter physiologischen Bedingungen experimentell zu untersuchen. Alle am freigelegten Darm gemachten Beobachtungen lassen sich nicht auf die Verhältnisse beziehen, welche bei Application physikalischer Mittel durch die Bauchwand hindurch vorliegen. Ehe wir jedoch einige Experimente über physikalische Beeinflussung der Darmmotilität zur Mittheilung bringen, sei es gestattet, kurz die Darmbewegungen des Kaninchens zu schildern, wie sie sich bei unserer Beobachtungsmethode darstellen. Die Kenntniss dieser Bewegungsformen ist ja nicht nur als Basis für die folgenden Experimente wichtig, sondern verdient auch insofern Interesse, als neuerdings mit Recht betont worden ist (z. B. von Böhm), dass durch vergleichend physiologische Betrachtungen für die Physiologie und Pathologie der menschlichen Darmthätigkeit Aufklärungen zu erwarten sind. Wir sind uns bewusst, dass wir in unserer physiologischen Skizze zum Theil bekannte Thatsachen wiederholen, da wir einigermaassen vollständig die normalen Bewegungsvorgänge am Darm in seinem natürlichen Situs schildern wollen. Voraufschicken möchten wir noch die Bemerkung, dass man bei Betrachtung unserer Thiere nach Ueberwindung des Operationsshocks erstaunt ist, ein wie lebhaft motorisch thätiges Organ der Darm ist — eine Thatsache, die bisher nur von röntgenologischer Seite hervorgehoben ist und hervorgehoben werden konnte.

Der Kaninchendarm zerfällt functionell im Wesentlichen in 4 Theile. Diese Theile, die sich schon anatomisch deutlich von einander abheben, sind:

1. der Dünndarm;
2. das ausserordentlich grosse und geräumige für die Kotheindickung und Celluloseverdauung bestimmte Coecum, charakterisirt durch verhältnissmässig dünne Wandungen, grosse Haustren, das Fehlen von Taenien und durch die an der Innenwand verlaufende Valvula spiralis;



3. der nächstfolgende Theil des Dickdarms, ziemlich kurz, aber sich deutlich abhebend durch ausgeprägte Taenien und zahlreiche kleine sackförmige Ausstülpungen, die, obwohl wesentlich von den Kammern des Coecums verschieden, ebenfalls als Haustren bezeichnet werden. Wir wollen zur besseren Unterscheidung die Ausstülpungen an diesem nicht mit Unrecht als „Pillenmaschine“ bezeichneten Darmtheil als Sacculi benennen (ein Ausdruck, den auch Elliot* anwendet);
4. das letzte wieder etwas längere Endstück des Darmes, das dünndarmähnlich ohne Taenien und Haustren sich präsentirt und das Ableitungsrohr für die fertig formirten Kothballen darstellt. Hierzu gehört ein Theil des Colon, Sigma und Rectum.

1. Dünndarm.

Am Dünndarm sind bekanntlich zwei Bewegungsformen zu unterscheiden: Pendelbewegungen und Peristaltik. Beide dienen den verschiedenen mechanischen Functionen der Durchmischung und der Beförderung des Chymus.

Bezüglich der von Ludwig ursprünglich benannten Pendelbewegungen begegnet man ziemlich verschiedenen Schilderungen. Es liegt dies daran, dass verschiedene Formen von Pendelbewegungen vorkommen. Am isolirten Darm sind die Contractionen sowohl der circulären wie der Längsmuskelschicht von Magnus* aufs Genaueste graphisch registrirt worden. Während nun Ludwig* und die älteren Experimentatoren, besonders auch van Braam*, die rhythmischen Contractionen der Längsmuskelschicht des Dünndarmes als Pendelbewegungen beschrieben, steht ein Theil der neueren Autoren ausschliesslich unter dem Eindruck der von Cannon* als rhytmic segmentations geschilderten Quertheilungen des verfütterten Wismutbreies, die auf Bewegungen der circulären Schicht zu beziehen sind. Wir schlagen vor, auch bei der Betrachtung des intacten Darmes streng zu unterscheiden

1. Longitudinales oder Längspendeln;
2. Transversales oder Querpendeln;
3. Gemischtes Pendeln.

Die Berechtigung zu dieser Unterscheidung liegt darum vor, weil Längs- und Querpendeln häufig isolirt auftreten und nur unter gewissen Bedingungen beide Bewegungsformen associirt sind.

Das Längspendeln, die rhythmische Contractionsbewegung der Längsmuskelschicht, ist beim Kaninchen die häufigste Form des Pendelns und kommt auch am leeren völlig collabirten Dünndarm zur Beobachtung. Die Intensität und die Amplitude dieser Bewegungen unterliegt schon unter physiologischen Verhältnissen erheblichen Schwankungen. Zu Zeiten kann das Pendeln ganz fehlen. Unter dem Einfluss von Laxantien sowie von verschiedenen Alkaloiden wird es modificirt. Bei experimentell bewirkten Darmkatarrhen kann es ausserordentlich lebhaft sein. Am einfachsten schildern lassen sich diese rhythmischen Contractionen der Längsmuskelschicht mit einem etwas gewagten physikalischen Vergleich: Sie imponiren als stehende longitudinale Wellen mit kleiner Schwingungs-

zahl. Sehr deutlich zum Ausdruck gelangen diese Bewegungen an den Abständen der kleinen querverlaufenden Gefässe der Darmwand. Was den Rhythmus bezw. die Schwingungszahl betrifft, so erfolgen im Allgemeinen etwa 16 bis 20 Schwingungen in einer Minute.

Dem Querpendeln begegnen wir nur bei gefülltem Dünndarm. Am schönsten und regelmässigsten, wenn der Inhalt flüssig ist. Sind Gasblasen dazwischen, was nicht zur Regel gehört, so wird die Regelmässigkeit des Rhythmus gestört. Dieses Contractionsspiel der Quermuskelschicht ist es besonders, das die Durchmischung des Dünndarminhaltes bewirkt. Am besten lassen sich diese Cannon'schen rhythmic segmentations vergleichen mit transversalen Wellen. Ueberall da, wo in einem gegebenen Moment ein Schwingungsbauch ist, befindet sich in der nächsten Phase ein Schwingungsknoten, gemäss dem v. Uexküll'schen Dehnungsgesetz*, welches bekanntlich besagt, dass bei glattmuskeligen Organen die Erregung vom Orte höheren Tonusniveaus zum Orte niederen Tonusniveaus hinfliesst. Durch diese Schwingungen kommt eine Inhaltsverschiebung in beiden Richtungen zu Stande und wenn offene Pforten vorhanden wären, würde eine Evacuirung des Dünndarms nach dem oralen und analen Ende zu resultiren. Thatsächlich aber bewirken die an beiden Enden zurückprallenden interferirenden Wellen, dass im Wesentlichen nur ein Hin- und Herschieben des Inhalts zu Stande kommt. Andererseits erscheint es bei dieser Bewegungsart wahrscheinlich, dass durch sie allein flüssiger Chymus in den Dickdarm vorgeschoben werden kann, sobald die Valvula ileocoecalis einmal offen und der coecale Gegendruck nicht erheblich ist. In Folge dessen bedarf es zum Weitertransport flüssiger Massen nicht der seltenen echten peristaltischen Wellen. Im Uebrigen möge man sich das transversale Pendeln nicht zu schematisch vorstellen, es kommen dabei, um bei obigem Vergleich zu bleiben, wechselnd manchmal etwas grössere und kleinere Schwingungsbäuche vor, so dass sich Bewegungen ergeben, die als Ansätze zu echter Peristaltik erscheinen. Vermuthlich sind hierbei Reize von der Mucosa mit im Spiele.

Wir haben den Eindruck, dass das transversale Pendeln bei der Katze eine grössere Rolle spielt als beim Kaninchen. Das Querpendeln hatte hier einen sehr regelmässigen Rhythmus von 14 Schwingungen in der Minute. Mit dem Röntgenverfahren wurde eine Schwingungsdauer von 5 Secunden für diese Segmentirbewegungen registrirt (Magnus*). Mithin ein übereinstimmendes Resultat mit beiden Verfahren.

Wenn endlich die Dünndarmthätigkeit sehr lebhaft wird, auf der Höhe der Verdauung, so verbinden sich Bewegungen der beiden Muskelschichten und lassen ein complicirteres Bild entstehen, complicirt besonders, wenn noch obenein grosse peristaltische Wellen darüber hinweglaufen. Die Betheiligung der Längsmusculatur bei lebhaftem Querpendeln ist erkennbar an den Streckungen der vorher gewundenen Darmschlingen.

Was endlich gegenüber diesem Mischmechanismus des Dünndarms die ausschliesslich dem Transport dienende peristaltische Welle anlangt, so ist sie eigentlich genau so, wie sie der Unbefangene sich vorstellt: eine Contraction, die eine mehr oder weniger grosse Strecke am Darm



fortläuft und den Inhalt vor sich hertreibt. Analwärts von dem vorschreitenden Contractionsring ist der Darm oft erheblich erweitert und der Chymus strömt mit blitzartiger Geschwindigkeit oft auf weite Strecken voraus. Läuft der Contractionsring nicht bis zur Valvula Bauhini fort, so sieht man in Folge dessen sehr bedeutende Vorwärtsbewegungen von Chymus innerhalb von Darmschlingen, die keine Spur von Bewegung zeigen. (Die Durchsichtigkeit der dem Fenster flach anliegenden Dünndarmwandungen erlaubt ja natürlich, die Natur und die Dislocationen des Inhalts von aussen aufs Genaueste zu erkennen.) Es ist als normales Verhalten beschrieben worden, dass oral von dem Contractionsring der Dünndarm auf längere Strecken maximal contrahirt bleibt. Dieses Verhalten kommt vor besonders unter dem Einfluss gewisser Gifte. Es ist aber nicht die Regel, insonderheit verhielt es sich auch bei der Katze nicht so. Da, wie Bayliss und Starling* u. A. gezeigt haben, die echten peristaltischen Wellen ein complicirter Reflexvorgang sind, der nur auf besondere Reize hin vorkommt, so ist es nicht zu verwundern, dass sie am unbeeinflussten Darm oft stundenlang nicht zu beobachten sind. Bemerkt sei noch, dass eine Anfüllung des oberen Dünndarms mit indifferenter Flüssigkeit nicht unbedingt den Starling'schen peristaltischen Reflex auslöst. Wir haben gesehen, dass nach Eingiessung von körperwarmem Wasser in den Magen bald ein gewisses Quantum den Pylorus passirte und im Duodenum und der ersten Jejunumschleife erschien, ohne dort zunächst irgend welche motorische Action auszulösen. Wurde dagegen etwas Reizendes (z. B. ein Sennainfus) in den Magen eingeführt, so setzte sehr bald die Peristole im oberen Dünndarm ein.

Bezüglich der von van Braam geschilderten Rollbewegungen sind wir mit Nothnagel* der Ansicht, dass dieselben nichts als eine lebhafte, pathologisch gesteigerte Peristaltik darstellen. Sie wurden von van Braam* besonders während der Erstickung der Thiere beobachtet. Wenn auch zuzugeben ist, dass peristaltische Wellen nach Länge und Intensität ausserordentlich verschieden sein können, möchten wir doch neben Peristaltik und Pendeln keinen dritten Ausdruck zur Beschreibung der physiologischen Dünndarmmotilität heranziehen.

Nebenbei sei hier bemerkt, dass man gelegentlich (nach geeigneter Fütterung) die Chylusgefässe des Dünndarms bis in ihre feinsten Verästelungen weiss injicirt sieht und der Wanderung des Chylus mit dem Auge folgen kann. Wir haben dabei den Eindruck gewonnen, dass das zeitliche Erscheinen des Chylus in Abhängigkeit steht von der Lebhaftigkeit der Pendelbewegungen. Es ergänzt dieser Befund in gewisser Weise die von Reicher aus der Kraus'schen Klinik mitgetheilte Beobachtung, wonach das Erscheinen ultramikroskopischer Fetttröpfchen im Blute während der Verdauung bei verschiedenen Individuen zu verschiedenen Zeitpunkten auftritt (besonders schnell bei Morbus Basedowii).

Endlich lässt sich auch ein gewisser Wechsel in der Turgescenz der Darmwand durch das Bauchfenster beobachten, indem die Serosa in wechselnder Weise bald mehr bald weniger von der Muskelhaut abgehoben erscheint und den Contractionen der letzteren bisweilen etwas träger und unvollkommener folgt, so dass die Serosa als über den



Muskelschlauch übergezogenes, nicht ganz straff mit ihm verbundenes Rohr imponirt. (Aehnliches sieht man auch am Coecum.)

2. Coecum.

Am Coecum des Kaninchens sind besonders zwei Bewegungsformen zu unterscheiden — grosse und kleine. Nur vorübergehend wollen wir erwähnen, dass man bisweilen Analogien zu dem Längspendeln des Dünndarms auch am Coecum zu sehen bekommt. Meist betheiligen sich daran nur kleine Bezirke von Längsmusculatur; die Längsmuskelschicht auf einer gegebenen Höhe des Coecums pendelt dabei nicht immer in gleichem Sinne, so dass die querverlaufenden Darmgefässe durch dieses Pendeln spiralig verzogen werden, woran man beiläufig diese Bewegungen am Besten erkennt. Im Uebrigen sind sie so geringfügig, dass sie für Inhaltsbewegungen nicht in Betracht kommen und höchstens, wenn überhaupt, bei der Resorptions- und Filtrirthätigkeit der Darmwand eine Rolle spielen könnten. — Von diesem Detail abgesehen giebt es Contractionen der anatomisch präformirten coecalen Haustra. Man beobachtet hin und wieder Zusammenziehung bald dieses bald jenes Haustrums, ohne besondere Regel. Gelegentlich bildet sich ein wechselseitiges Contractionsspiel zwischen zwei benachbarten Kammern aus, doch hat man dabei selten den Eindruck des Geordneten, Rhythmischen.

Eine grosse Regelmässigkeit zeigen dagegen zu Zeiten die grossen Mischbewegungen des Coecums, die als Mischmechanismus in grossem Stil erscheinen. Es läuft eine Art peristaltischer Contraction mit voraufeilender Erweiterung vom Blindsackende das ganze Coecum entlang bis zum Sphincter coeco-colicus. Nach kurzer Pause läuft eine genau solche Welle in umgekehrter Richtung vom Colonansatz bis zum Wurmfortsatz. Dieses Spiel von hin- und herlaufender Peristole am Coecum haben wir bisweilen mit grosser Gleichförmigkeit stundenlang sich abspielen sehen. Dabei sind diese Bewegungen oft recht ausgiebig, so dass wir weder die Behauptung: beim Kaninchen existire keine Antiperistaltik, noch die Angaben, dass die Antiperistaltik am Coecum sehr geringfügig sei (Elliot), bestätigen können. Schon Jakobij hat ja übrigens Antiperistaltik am Kaninchen-Coecum gesehen, während eine solche in der bisher für so viele einschlägige Fragen maassgebenden schönen Arbeit von van Braam strikte geleugnet wird, ebenso auch von Nothnagel. Es ist schwer verständlich, wie man ohne Antiperistaltik die Anfüllung des 30 cm langen Kaninchenblinddarms erklären will. Es sei jedoch betont, dass das Kaninchen-Coecum, nach allgemeiner Annahme, oft viele Stunden fast vollkommen ruhig liegt und dass auch bei manchen Thieren überhaupt weniger von diesen grossartigen Mischbewegungen zur Beobachtung kam, während sie bei anderen fast ständig vorhanden waren. Wir sind geneigt, hier an individuelle Unterschiede zu denken. Ganz besonders lebhaft war diese wechselnde Pro- und Antiperistaltik bei einem Thier, dem durch abwechselnde heisse und kalte Einläufe ein Dickdarmkatarrh beigebracht worden war.

Kommen Unregelmässigkeiten in diesem Wechsel von Pro- und Antiperistaltik vor, so überwiegt meist die Antiperistaltik.



Hervorheben möchten wir jedoch, dass im Allgemeinen das Coecum als gar zu unthätig und bewegungslos geschildert wird. Bei diesen grossen Mischbewegungen am Coecum, die sich am Besten als eine Peristole kennzeichnen lassen, wenn sie auch von der Dünndarmperistaltik verschieden sind, verhält es sich nicht so, dass hinter dem fortwandernden Constrictionsring oder der Contractionswelle regelmässig ein Contractionszustand bestehen bleibt. Kaum jemals verengt sich das voluminöse Coecum bei diesen Bewegungen bis zum Verschwinden des Lumens bezw. des Inhalts, was einen Unterschied gegen Dünndarm und Rectum bedeutet, wo Letzteres die Regel ist. Die Contractionsringe sind nach dem Ausdruck von v. Bergmann und Lenz* selten „durchschnürend“, meist nur einschnürend.

Der coecale Eindickungsmechanismus spielt bekanntlich im Augenblick eine grosse Rolle in der Discussion der menschlichen Obstipation (von Cannon wurde bei der Katze Antiperistaltik und Mischthätigkeit im oralen Theil des Dickdarms entdeckt). Beim Menschen ist retrograder Transport und Mischmechanismus durch grosse Bewegungen im Coecum und proximalen Colon von v. Bergmann und Lenz* und Gotthold Schwarz* gefunden, von Rieder und anderen dieser Befund bestätigt worden, doch steht dahin, ob es sich dabei um echte Antiperistaltik handelt. Auch auf die Böhm'schen* Anschauungen auf Grund seiner Arbeiten an der Müller'schen Klinik und am Rieder'schen Laboratorium sei hier hingewiesen.

Endlich giebt es am Coecum noch einfache Tonusschwankungen dieses Darmtheils in toto, die vielleicht bei der Entleerung nach dem Colon hin eine Rolle spielen, doch ist dies nur eine Vermuthung unsererseits.

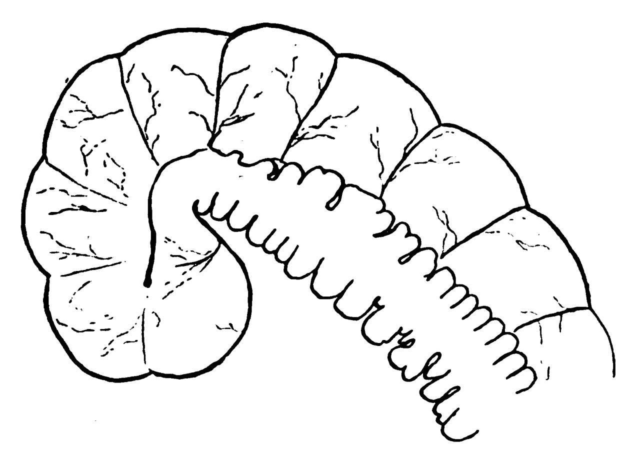
3. Proximales Colon.

Am proximalen Theil des Colon, der Pillenmaschine Böhm's, ist das Charakteristischste die Haustrenbewegung. Es besteht ein fundamentaler Unterschied zwischen den Haustren oder Sacculi dieses Darmabschnittes und denen des Coecums. Sind die Kammern des letzteren anatomisch und unverwischbar, so sind dagegen die viel kleineren Säckchen des Colon functionell: sie stülpen sich ein und aus, sie wandern, fliessen gleichsam an den Tänien entlang. Wir unterscheiden erstens Ein- und Ausstülpen von functionellen Haustren verschiedener Configuration und Grösse (dabei Bildung fächerartiger Formen, Entstehen von Tochtersäcken etc.) und andererseits dieses ausserordentlich schöne regelmässige Fortwandern ganz gleichmässig gebildeter kleiner Ausstülpungen (vergl. Abbildung). Durch eine optische Täuschung hat man zunächst den Eindruck, als handle es sich um ein thatsächliches langsames Weiterfliessen dieser kleinen, steilen, gleichmässig gebildeten Wellen, während wiederum ein Blick auf die transversal verlaufenden Gefässe über die wahre Natur der Bewegung belehrt. Man sieht, wie ein solches Gefässchen über ein Haustrum hinüberwandert, dann in der Tiefe zwischen zwei dieser Säckchen verschwindet und wie dann dasselbe Gefäss wieder auf dem nächsten, nun vorgerückten Haustrum emportaucht. Das Zustandekommen dieser schwer zu schildernden Bewegung ähnelt also in gewisser Weise der Wellen-



bildung auf dem Meere, als Verticalansicht gedacht, wobei die sichtbare Tänie die Niveaulinie markirt (vergl. die schematische Abbildung). Nicht immer fliesst diese Säckchenbildung fortlaufend afterwärts, es kommt auch ein Hin- und Herwandern vor. Diese Bewegungen erscheinen uns als die überraschendsten, und es wäre interessant, zu untersuchen, wie in der musculären Structur dieses Darmtheiles die Disposition für diese eigenthümlichen Bewegungen gegeben ist.

Das Spiel dieser kleinen Bewegungen ist es nun allerdings, welches die Kothballen configurirt, welches die „Pillen" glättet. An der Valvula coeco-colica werden von Zeit zu Zeit kleine eingedickte Chymusmengen „abgepflückt", und indem während ihres Fortschreitens im Colon dieses kleine flimmernde Wellenspiel beständig darüber hinwegrollt, wird aus den weichen formlosen Häufchen mehr und mehr ein festgeformter rundlicher Ballen. Diese Wellenbewegung genügt an sich, auch den langsamen Weitertransport der Kothkügelchen zu besorgen, doch kommen gelegentlich auch grössere Contractionen am Colon vor. Antiperistaltik an diesem



Coecum und proximales Colon durch ein Bauchfenster nach der Natur gepaust. $^{2}/_{3}$ der nat. Grösse.

Darmtheil ist von Elliot beschrieben. Nach unseren Erfahrungen spielt eine solche eine sehr geringe Rolle.

Die geschilderten Colonbewegungen sind nur zeitweilig voll ausgebildet. Oft liegt auch das Colon vollkommen ruhig da.

Bemerkt sei noch, dass man beim Menschen röntgenologisch Contractionen sowohl der anatomisch vorgebildeten Haustren, sowie auch functionelle Ausstülpungen am Dickdarm feststellen kann, wenn auch die Unterscheidung nicht immer möglich ist.

4. Der Endcanal.

In den letzten, dünnwandigen Theil des Dickdarms, dem eine Differenzirung durch Tänien oder Haustren abgeht, treten die fertig geformten Kothballen ein und werden hier langsam durch träges Vorwärtsschieben afterwärts befördert, oft erscheinen die Kothballen hier perlschnurartig, dicht hintereinander aufgereiht. Dabei legt sich, besonders im untersten



Theil der Darm meist eng an, so dass die einzelnen Ballen durch Contractionsringe von einander getrennt sind und ein erneutes Zusammenfliessen der geformten Skybala verhindert wird. Ueber die verschieden lebhaften Bewegungen dieses Endtheils mit offenbar ausschliesslich abführender Function ist sonst nichts zu verzeichnen.

Nach diesen Vorbemerkungen wollen wir zunächst einige Experimente über physikalische Beeinflussung der Darmbewegungen schildern. Obwohl diese Versuche viel weniger effectvoll verlaufen als Experimente am freigelegten Darm, erscheinen sie uns der Mittheilung werth, da, wie mehrfach betont, bei unseren Versuchen physiologische Verhältnisse vorliegen, die sich mit denen bei der Anwendung physikalischer Agentien in der menschlichen Therapie vergleichen lassen. Wir werden im Folgenden verhältnissmässig wenig auf die einzelnen Bewegungsformen zurückkommen, sondern öfters nur davon sprechen, dass unter diesem oder jenem Einfluss Ruhe oder Bewegungssteigerung eintritt, weil in der Regel die Einflüsse auf die Gesammtheit der motorischen Vorgänge gleichsinnig wirken.

5. Kälte.

Es ist uralte Lehre, dass Kälte die Därme zusammenzieht, Wärme sie erschlafft. Dass die Kälte als Contractionsreiz auf die Musculatur des Intestinaltracts wirkt, demonstrirt man am einfachsten, indem man den noch körperwarmen Magen eines frisch getödteten Thieres in kaltes Wasser wirft. Maximale Contraction des Organs ist die Folge.

Wir haben bei unseren Fenster-Kaninchen die Kälte in zwei Formen angewendet: 1. durch Auflegen eines mit Eisstückchen gefüllten Condoms; 2. durch einen Chloräthylspray. Der Kältereiz wurde theils auf das Fenster selbst, theils seitlich davon auf die normale Bauchwand applicirt.

Der stets gleichmässig eintretende Effect bestand in Tonusvermehrung, Anämisirung, Ruhigstellung, zunächst der unmittelbar vom Kältereiz betroffenen Darmschlingen, doch wurden auch reflectorisch noch andere in demselben Sinne beeinflusst. Auch bei erregter Darmthätigkeit gelang es stets, eine Ruhigstellung des Darmes zu erzielen.

Ein eiskalter rectaler Einlauf von 50 ccm bewirkte anfangs ebenfalls Ruhigstellung der vom Fenster aus sichtbaren Schlingen. Diese Wirkung hielt 5 Minuten an, dann setzte wieder eine ziemlich lebhafte Thätigkeit des ganzen Darmes ein, und das Klysma wurde zum grössten Theil wieder herausgelassen.

Diese ruhigstellende Wirkung der Kälte hat man ja stets gekannt. Schon Celsus verordnet bei Diarrhöe ein „Kataplasma quod refrigeret". Indessen war es bisher experimentell nicht möglich zu constatiren, wie bei Kälteapplication durch die Bauchdecken hindurch sämmtliche Bewegungsvorgänge am Darm, die Pendelbewegungen eingeschlossen, gehemmt werden. Am isolirten überlebenden Dünndarm von Katzen ist ein wesentlicher Einfluss der Temperatur auf das Pendeln von Magnus* dargelegt. Für die Kälteapplication auf den Leib, sei es in Form von Eisblasen oder Spray, sei es durch den Leiter'schen Aluminiumkühlschlauch, sei es selbst durch Anwendung der modernsten Intensiv-Kälte-



applicationen, wie durch kalte Luft nach Pictet's Verfahren, oder durch den Kohlensäureschnee der „Krimotherapeuten" Ribaud und Letulle, ergeben sich die Indicationen aus den 3 Wirkungen: Tonuserhöhung, Ruhigstellung, Anämisirung des Darmes. Dass durch ein Kaltwasserklystir Stuhlgang erzeugt wird, braucht hierzu keinen Widerspruch zu bedeuten. Es kann sich dabei einfach um einen sensiblen Reiz auf die Rectalschleimhaut handeln.

6. Wärme.

Bezüglich der Anwendung von Wärme am Abdomen sind die Ansichten weniger eindeutig als bei der Kälteapplication. Viele Aerzte verordnen einen Warmbeutel, wo andere eine Eisblase bevorzugen. Penzoldt* spricht von der Beschleunigung der Peristaltik durch erniedrigte und erhöhte Temperaturen. Die Wirkung, die wohl für die meisten Indicationen maassgebend ist, ist die schmerzstillende, die im Experiment schwer demonstrirt werden kann. Von sonstigen Effecten beobachten wir nun regelmässig, wenn die Wärmeanwendung intensiv genug ist, um die Bauchdecken zu durchdringen, dass eine Hyperämie der sichtbaren Darmschlingen und eine Bewegungssteigerung am ganzen Tractus eintritt. Wir haben diesen Versuch meist in sehr einfacher Weise angestellt, indem ein warmer Luftstrom (durch den „Föhn-Apparat") sei es auf das Fenster, sei es auf die benachbarten intacten Theile der Bauchbedeckung hingeleitet wurde. Doch haben wir auch einmal ein Leinsamenkataplasma als Wärmespender benutzt, um uns möglichst an die klinisch-therapeutischen Manöver anzulehnen. Bei den verschiedenen Thieren, bei denen der Wärmeversuch ausgeführt wurde, war stets prompt eine Steigerung aller Bewegungsvorgänge am Darm zu beobachten. Ebenso deutlich war eine Zunahme des Blutzustroms in den sichtbaren obersten Schlingen. Dagegen möchten wir uns weniger bestimmt aussprechen über Veränderungen des Tonus unter dem Einfluss der Wärme. Hatte unmittelbar vorher Kälte eingewirkt, so war ein Nachlassen des Tonus, ein Weiterwerden der Darmschlingen deutlich. Bei anderen Wärmeversuchen, bei denen wir von einem physiologischen Ruhezustand des Darmes ausgingen, war eine Tonusänderung nach Eintritt des Wärmereizes nicht die Regel. Gerade diese tonuslösende Wirkung der Wärme wird ja allgemein angenommen, und wenn auch am normalen Darm ein solcher Effect nicht nennenswerth in die Erscheinung tritt, so ist doch sehr wohl möglich, dass bei pathologischen Reizzuständen der Tonus durch die Wärme herabgesetzt wird. Wie erwähnt, beobachteten auch wir eine Erschlaffung, wenn der Darm vorher durch Kältereizung in seinem Tonus gesteigert war. Unsere Tonusbeobachtungen stehen in einem gewissen Widerspruch zu den Feststellungen von Magnus, der am isolirten Darmstück eine Erschlaffung in der Kälte, Tonusvermehrung in der Wärme constatirte. Diese Verschiedenheit der Befunde dürfte durch die Verschiedenheit der Versuchsbedingungen erklärbar sein.

Weniger allgemein erwartet als der Befund der Hyperämie und Tonusänderung dürfte die Feststellung sein, dass die Wärme eine Be-



wegungssteigerung am Darm hervorruft. Am isolirten Darm ist von Magnus* der Einfluss der Temperatur auf den Rhythmus der Pendelbewegungen studirt worden. Es ergab sich dabei eine Frequenzbeschleunigung dieses Rhythmus bei Erhöhung der Temperatur des Ringerbades. Im Allgemeinen wirkte die Wärme bis zu 42° frequenzsteigernd. Bei etwa 49° dagegen trat Stillstand des Pendelns ein. Am intacten Thier konnten bisher keine Beobachtungen über den Wärmeeinfluss auf die Darmmotilität gemacht werden. In unseren Wärmeversuchen nun trat hervor eine Bewegungssteigerung, die in erster Linie den Dünndarm und insonderheit die Pendelbewegungen betraf. Diese wurden schneller im Rhythmus, bekamen aber auch eine grössere Amplitude. Indessen betheiligt sich ebenfalls die Dünndarmperistaltik an der Motilitätserhöhung in der Wärme und auch Colon und Coecum werden lebhafter, wie denn überhaupt gesagt werden kann, dass unter dem Einfluss der verschiedensten Agentien die Bewegungsvorgänge am Darm, so heteroklit sie erscheinen mögen, dennoch im Allgemeinen als Ganzes eine Steigerung, Minderung oder Veränderung erfahren. Auf diesen Punkt wird in einer späteren Mittheilung des Näheren einzugehen sein. Betreffs des Wärmeeinflusses ist noch zu bemerken, dass die lebhafteste Bewegung stets diejenigen Darmtheile zeigten, die am directesten von der Wärmeeinwirkung betroffen wurden.

Die bei den bisher erwähnten Versuchen angewandten Wärmegrade bewegten sich zwischen 40 und 50 Centigrad. Eine zahlenmässige Abhängigkeit des Pendelrhythmus von der Temperatur haben wir uns dabei nicht bemüht zu ermitteln. Wenn wir nun den heissen Luftstrahl gerade auf die Mitte eines grossen Celluloidfensters lenkten, waren wir in der Lage, viel intensiver auf den Darm direct zu wirken, da die Wärmeabsorption durch die Bauchbedeckung erheblich vermindert war. Wir konnten so ohne Ueberhitzung der Haut eine Temperatur von 50° und etwas mehr auf den Darm wirken lassen. Es lagen mithin Verhältnisse vor, wie sie auch bei abdomineller Anwendung der Diathermie in Frage kommen. Bei derartigen Versuchen trat mehreres ein: einerseits wurde die Darmbewegung sistirt. Daneben aber kam es zu schneller Abscheidung eines serösen oder serofibrinösen Exsudates, bald auch zur Bildung kleiner punktförmiger Blutextravasate unter die Serosa. Wurde diese intensivere Erwärmung der an der vorderen Bauchwand anliegenden Schlingen ca. 5—10 Minuten lang fortgesetzt, so wurde mit bemerkenswerther Geschwindigkeit ein fibrinreiches Exsudat von der gereizten Serosa ausgeschwitzt. Die dem Fenster anliegenden Darmschlingen verklebten damit. Das Thier, das am nächsten Tage sehr mobil war, wurde, da es zu weiteren Versuchen uns unbrauchbar erschien, getödtet. Die Section ergab: frische Verklebungen des Darms an der Innenseite des Fensterrandes rings herum; ausserdem waren alle das Fenster berührenden Darmschlingen sowohl unter sich als auch mit dem Fenster durch dicke fibrinöse Membranen verbunden. Die ganze übrige Bauchhöhle war normal, das Peritoneum glatt und spiegelnd. Es handelte sich also um eine sterile Ueberhitzungsperitonitis.



Um zu prüfen, ob auch bei intensiver percutaner Anwendung von Wärme eine ähnliche entzündliche Reizung und Adhäsionsbildung zustande kommen kann, haben wir 5 Wochen lang 3 Kaninchen 2×2 Stunden täglich mit gewöhnlichen Leinsamenkataplasmen behandelt, die auf die rasirten, übrigens intacten Bauchdecken aufgelegt wurden. 2 der Thiere zeigten am Schluss der Cur sehr erhebliche Hautverbrennungen, sodass die Hitzeanwendung schon über den therapeutisch möglichen Grad hinausgegangen war. Bei diesen Thieren fand sich nach Eröffnung der Leibeshöhle ein intactes Peritoneum und nichts von Adhäsionen. Bei der percutanen Anwendung von Wärme hat man also eine ähnliche Schädigung des Peritoneums nicht zu befürchten, so lange sich an der Haut keine deletären Wirkungen zeigen.

Es ergiebt sich aus unseren Wärmeversuchen, dass für den Darm, wenigstens als motorisches Organ, das Temperaturoptimum einige Grade höher liegt als bei Körpertemperatur. Diese Beobachtung steht ja keineswegs vereinzelt da. Für verschiedene Organe ist dasselbe erwiesen worden, worauf auch Magnus hindeutet in seiner Mittheilung über den Einfluss der Temperatur auf die Pendelbewegungen des isolirten Darmes.

Es ergiebt sich ferner aus diesen Versuchen, dass der fördernde Einfluss der Wärme auf den Ablauf der Bewegungsvorgänge am Darm therapeutische Anwendung verdient. Es ist ja eine alte Volksmeinung, dass ein warmer Leibumschlag die Verdauung fördert. Hier das physiologische Substrat dafür.

Ein Wärmestillstand, wie er von Magnus am isolirten Dünndarm für die Pendelbewegungen bei ca. 49°, und wie er bei ca. 50° auch von uns mit dem Bauchfenster bei Kaninchen beobachtet wurde, kommt bei therapeutischer Wärmeanwendung kaum in Frage. Ohne Verbrennung der Bauchdecken sind solche Temperaturen im Leibesinnern nicht zu erzeugen — ausser bei Anwendung des Diathermieverfahrens!? Der Wärmestillstand tritt erst ein bei Temperaturen, die bereits das Leben des Zellprotoplasmas schädigen, wie auch das gleichzeitige Auftreten der exsudativen Entzündung in unseren Versuchen beweist.

7. Massage.

Es ist hier nicht unsere Aufgabe, die Discussion aufzurollen über das Wirken oder Nichtwirken der Darmmassage. Therapeutische Erfolge der abdominellen Massage bei chronischer Obstipation, Enteroptose etc. sind durch die Angaben von Zabludowski und anderen über grosse Erfahrung verfügende Autoren mit Sicherheit beobachtet. Nach Cattaneo* ist auch die habituelle Verstopfung der Säuglinge der Massagetherapie zugänglich. Wie Leube erwähnt, war die stuhlfördernde Wirkung der Massage schon im Alterthum bekannt. Penzoldt* schreibt der alleinigen Massagebehandlung der Obstipation unleugbare Erfolge zu. Andere Autoritäten, wie v. Ziemssen*, Rosenheim, halten nicht viel von der Bauchmassage. Auch Nothnagel* spricht sich sehr zurückhaltend aus.

Uns kommt es an dieser Stelle lediglich zu, ein Wort über den Mechanismus der Massagewirkung auf den Darm zu sagen. Die Vor-



stellungen darüber, denen man begegnet, sind verschieden. Die meisten Praktiker stellen sich im Allgemeinen vor, dass durch wiederholte Tiefenmassage des Abdomens der Tonus der Darmmuskulatur einen günstigen Einfluss erfahre. Andere dagegen glauben direct an eine Anregung der Peristaltik durch die einzelne Massageapplication.

Die Beeinflussung des Darmtonus durch chronische Massagetherapie ist eine Frage, die wohl stets nur aus praktischer Erfahrung heraus wird beantwortet werden können. Dagegen ist durch das Bauchfenster die Frage nach dem unmittelbaren Einfluss einer Bauchmassage auf die Darmmotilität dem Experiment zugänglich.

Wir haben durch Massiren seitlich von dem Celluloidfenster, so energisch auch immer die mechanische Einwirkung war, weder durch Klopfmassage noch durch Petrissage eine Peristaltik beim Kaninchen erwirken können. Nur ausnahmsweise konnte an Därmen, die aus irgend welchen Gründen sich in einem Reizzustande befanden, vermöge mechanischen Reizes durch die Bauchdecken hindurch eine Anregung der Bewegung ausgelöst werden. Wir glauben, dass auf diese Weise die von verschiedenen Autoren mitgeteilten Befunde, wonach die Darmschlingen in grossen Bruchsäcken durch Klopfmassage zur Bewegung gebracht wurden, mit unserem negativen Ergebniss in Einklang zu bringen sind. Das gleiche gilt auch von eigenen Beobachtungen an der weiter unten zu erwähnenden Patientin, sowie auch besonders für die Thatsache, dass bei Menschen mit Ileus durch Beklopfen oder Bestreichen des Leibes Darmsteifungen ausgelöst werden können: der mechanische Reiz durch die Bauchdecken hindurch wirkt wahrscheinlich nur dann als Motilitätsreiz auf den Darm, wenn dieser sich in einem Zustand besonderer Erregbarkeit befindet. Aehnliches gilt, wie weiter unten zu erwähnen sein wird, von der Elektrotherapie des Darmes.

Ein Befund, der dagegen bei unseren Massageversuchen deutlich erhoben werden konnte und der wohl zur Erklärung der Heilwirkung heranzuziehen ist, war die Erzeugung einer starken Hyperämie des ganzen Darmes. Diese an sich ja nicht unwahrscheinliche Wirkung konnte deutlich zur Demonstration gebracht werden. Die Feststellung ist wichtig, um so mehr, als so gut wie gar keine experimentellen Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Massage existiren (vgl. Wegele*). Die erwähnte Gefässerweiterung im Splanchnicusgebiet dürfte, wenn nicht nur die Capillaren, sondern auch die Arteriolen dabei erweitert werden, die Erklärung abgeben für die Mittheilung Colombos*, wonach durch Bauchmassage der Blutdruck erniedrigt wird. Da diese Frage ein bedeutendes Interesse beansprucht, werden wir voraussichtlich demnächst den Charakter und Umfang dieser Gefässerweiterung im Splanchnicusgebiet genauer zu ermitteln suchen.

8. Elektricität.

Der Streit über die Wirksamkeit der Elektrotherapie des Darmes ist so alt wie diese Therapie selbst. Er spiegelt sich ebenso wieder in Duchenne's elektrophysiologischem Werk aus dem Jahr 1855 wie in den modernsten Handbüchern. Im Allgemeinen kann man sagen, dass

es an skeptischen Aeusserungen nicht fehlt. Duchenne* beginnt sein betreffendes Kapitel mit dem bezeichnenden Satz: les viscères compris entre l'estomace et le rectum sont inaccessibles à la faradisation directe. In diesem Satz liegt der Grund, weshalb alle Elektrisirversuche am experimentell freigelegten Darm für die therapeutische Frage bedeutungslos sind.

Dass am freigelegten Darm durch Ströme aller Art lebhafte locale Contractionen und Spasmen erzeugt werden können, ist über jeden Zweifel erhaben. Wir verweisen nur auf die Experimente von Schillbach*. Auch haben wir uns selbst überzeugt, dass am Kaninchendarm im Kochsalzbad nach Sanders durch faradischen und galvanischen Strom intensive Contractionen ausgelöst werden, wenn man die eine Elektrode im Bad versenkt, die andere mit der Darmserosa in Contact bringt. Es wirken sowohl Stromschwankung (Schliessung und Oeffnung) als auch Dauerreize. Bei einem galvanischen Strom, dessen Schliessung keine oder nur geringe Wirkung erzeugt, wird diese durch anschliessenden Dauerstrom bedeutend erhöht. Die Contractionen sind zunächst ganz local, es entstehen Schnürringe oder Schnürcylinder am differenten Pol. Bei stärkerer Reizung breitet sich die Contraction in beiden Richtungen von der aufgesetzten Elektrode aus. Dies Umsichgreifen der Contraction kann gelegentlich an peristaltische Bewegungen erinnern. Eine typische Peristaltik wird jedoch nicht erzielt.

Gehen wir nun zu unseren Elektrisirversuchen bei geschlossener Bauchhöhle über, so lässt sich zunächst mit Bestimmtheit sagen, dass eine ähnliche Einwirkung wie bei Aufsetzen der Elektroden auf den freigelegten Darm sich nicht constatiren lässt. Bei keiner Anwendungsart der Elektricität haben wir etwas gesehen, was an die geschilderten Vorgänge am freigelegten Darm erinnerte. Wir müssen ferner betonen, dass wir nicht in der Lage sind, durch irgend eine Art und Applicationsweise des elektrischen Stromes in gesetzmässiger Weise Peristaltik oder überhaupt Bewegungen am Darm zu erzeugen. Wir haben ferner bei und nach Anwendung der Elektricität in keinem Fall Darmbewegungen gesehen, die durch ihre Intensität sich von den physiologisch spontan vorkommenden irgendwie unterschieden. Wohl aber sprachen nicht ganz seltene Beobachtungen dafür, dass gelegentlich, wenn der Darm dafür disponirt oder aus endogenen Ursachen reizbar ist, das Faradisiren oder Galvanisiren der Bauchdecken einen hinreichenden Reiz abgiebt, um prompt Darmbewegungen zu erzeugen. Wenn wir auch heute die verschiedenen für die Motilität wichtigen Reflexe kennen, so wissen wir doch über den thatsächlichen Mechanismus der Bewegungsregulirung am Darm zu wenig, als dass wir versuchen könnten, das erwähnte, etwas widerspruchsvolle Verhalten zu erklären.

Auch bei recto-abdomineller Elektricitätsanwendung konnten wir keine allgemeine Steigerung der Darmbewegungen constatiren. Wir erwähnen, dass Duchenne* bei bucco-rectalem Elektrisiren an Pferden keine Defäcation erzielen konnte. Bei einer Patientin, der eine Elektrode in den Magen, eine ins Rectum eingeführt wurde, erzeugte er Leibschmerzen, richtete aber nichts gegen die Verstopfung aus. Duchenne ist es nun selbst, der die recto-abdominelle Elektrisirmethode erfunden

hat. Durch Kussmaul ist diese in Deutschland übernommen worden. Mit dieser Methode sind von verschiedenen Autoren prompt Stuhlgänge erzielt worden, z. B. von Schillbach*. Es ist aber die Frage, ob es sich dabei nicht um einen sensiblen Reiz von der Mastdarmschleimhaut aus handelt. Letztere Anschauung macht auch v. Jaksch* geltend, der im übrigen bei der recto-abdominellen Elektrisation „keiner Stromesart viel Gutes nachrühmen kann". Bei stärkeren Strömen hat er recht bedeutende Reizungen der Mastdarmschleimhaut gesehen, schwächere wirken nicht.

Abgesehen von diesen Nachtheilen der recto-abdominellen Methode scheint uns die elektrische Behandlung des Darmes — sei sie faradisch oder galvanisch oder sie verwende den Combinationsstrom nach de Watteville — ein so geringer Reiz für die Darmmotilität, dass bei Bekämpfung der „Stuhlträgheit" die Elektricität nur unterstützend im Rahmen einer vielseitigeren physikalischen Therapie Erfolg verspricht — soweit ein Rückschluss von unseren Thierversuchen auf den Menschen möglich ist. Routinirte physikalische Therapeuten verwenden ja auch stets mehrere physikalische Mittel gleichzeitig. Wir erinnern nur an die Combination von Elektricität mit Goldscheider'scher Thermomassage*, an die Duschenmasseure in Aix les Bains etc.

Bei den Versuchen mit dem faradischen Strom muss man übrigens sehr vorsichtig zu Werke gehen. Kaninchen empfinden schon ziemlich schwache Ströme als Schmerz. Und sobald ein solcher empfunden wird tritt prompt eine Bewegungshemmung und Erblassung des ganzen Darms ein. Mithin eine Demonstration des psychischen Hemmungsreflexes durch den Splanchnicus (vergl. auch Mittheilung IV).

Anhang.

Anhangsweise sei mitgetheilt, dass wir Gelegenheit hatten an einer Patientin der medicinischen Abtheilung einen Theil unserer Befunde nachzuprüfen. Es handelte sich um eine Frau, die für solche Beobachtungen vorzüglich geeignet war.

Bei der Patientin war vor 13 Jahren wegen ektoper Gravidität die Wertheim'sche Operation ausgeführt worden. Schon 13 Wochen nach der Operation bildete sich eine bedeutende Hernie an der Bauchnaht. Die Patientin, die von ihrer Hernie keine erheblichen Beschwerden hatte, hatte sich angewöhnt den Leib mit einem umgeschlagenen Handtuch zusammenzuhalten. Die Hernie war beträchtlich gross, die Haut darüber völlig atrophisch durchscheinend und asensibel, so dass man Bewegungsvorgänge am Darm mit Deutlichkeit bemerken konnte.

Hier kurz das Wichtigste von diesen Beobachtungen:

Der Dünndarm bewegt sich auch während des Schlafes.

Im Allgemeinen wurden nur „Misch- und Knetbewegungen" beobachtet von wechselnder Lebhaftigkeit. Oefter kommt auch durch peristaltikartige Bewegungen ein Hin- und Herschieben über kurze Strecken zu Stande.



Grosse Bewegungen wurden nur zweimal beobachtet und zwar am selben Tage nach dem Einnehmen von 2 Esslöffeln Ol. Ricini. Sie stellten sich folgendermaassen dar: Die vorliegenden Darmschlingen erweiterten sich plötzlich nach einander maximal und bald darauf folgte ein Contractionswelle; jedoch war es nicht ein einzelner Contractionsring, der sich caudalwärts fortpflanzte, sondern eine Contractionswelle in mehreren Schüben.

Es kommen lange Zeiten vor, in denen ganz continuirlich eine gewisse schwache Bewegung in gleichmässiger Weise besteht.

Daneben giebt es Zeiten nach grossen Mahlzeiten, wo die Thätigkeit etwas Periodisches hat. Wenn man den vorliegenden Darmabschnitt als Ganzes berücksichtigte, gab es dann kurze Pausen, in denen er absolut ruhig lag. Dann folgte eine zwei- bis dreimal so lange Phase der Thätigkeit mit crescendo und decrescendo. Dann wieder eine Pause. Diese periodische Thätigkeit habe ich öfters Halbestundenlang beobachtet. Zeitlich waren diese Perioden beispielsweise wie folgt:

60	Secunden	Bewegung,	7	Secunden	Ruhe,	
55	„	„	11	„	„	
55	„	„	15	„	„	
50	„	„	16	„	„	
35	„	„	18	„	„	
45	„	„	19	„	„	
44	„	„	20	„	„	
45	„	„	20	„	„	
56	„	„	13	„	„	
46	„	„	16	„	„	
40	„	„	19	„	„	
54	„	„	10	„	„	
45	„	„	14	„	„	
45	„	„	16	„	„	
46	„	„	18	„	„	
47	„	„	15	„	„	
50	„	„	14	„	„	
50	„	„	13	„	„	etc.

An einem andern Tage waren die Perioden der Bewegung fast doppelt so lang, die Bewegungspausen dagegen dieselben.

Nach grossen Mahlzeiten giebt es neben Zeiten lebhafter Bewegung solche, in denen der Dünndarm ohne Bewegung strotzend daliegt, gefüllt von innen und mit prall gefüllten Gefässen. Man sah in solchen Zeiten aufs deutlichste den ganzen vorliegenden Darm arteriell pulsiren.

Durch mechanische Reizung der Bauchdecken (Klopfmassage) wurde bisweilen die Motilität deutlich angeregt. Bisweilen wirkte mechanischer Reiz nicht.

Durch energische Kälteapplication (kalter Föhn und Aufträufeln von Aether auf die Bauchhaut) erzielt man prompt Ruhigstellung des Darmes unter gleichzeitiger Erhöhung des Tonus.



Durch warmen Föhn keine Ruhigstellung, dagegen meist deutliche Bewegungssteigerung.

Durch Anfüllung des Rectums mit Luft oder indifferentem Wasser wird der Dünndarm zunächst ruhig gestellt. Später synchron, mit der Colonbewegung kehrt die Beweglichkeit zurück.

Literatur.

Bayliss u. Starling, Journ. of physiology. 1899 u. 1901. XXIV u. XXVI.

v. Bergmann u. Lenz, Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 31.

v. Bergmann, Motorische Dickdarmfunction und Röntgenforschung. Referat. Centralbl. f. Röntgenstrahlen. 1912. III. 4. vgl. auch Congr. f. inn. Med. 1912. Röntgencongress 1912.

Böhm, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 102.

Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1912.

van Braam-Houckgeest, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1872. Bd. 6.

Cannon, Amer. journ. of physiol. 1902. VI.

Derselbe, The mechanical factors of digestion. London 1911.

Cattaneo, Blätter f. klin. Hydrotherapie. Bd. 8.

Duchenne de Boulogne, De l'électrisation localisée et de son application à la physiologie, à la pathologie et à la thérapeutique. Paris 1855.

Elliot u. Barclay-Smith, Journ. of physiol. 1904. XXXI.

Goldscheider, Zeitschr. f. diät. u. physik. Therapie. 1898. Bd. I.

v. Jaksch, R., Physikalische Therapie der Erkrankungen des Darms und Bauchfells im Handb. d. physikal. Therapie von Goldscheider u. Jakob.

Leube in v. Ziemssen's Handb. d. spec. Therapie.

Ludwig, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Leipzig u. Heidelberg 1861.

Magnus, Pflüger's Arch. 1904. Bd. 102.

Derselbe, Ebenda. 1908. Bd. 122.

Derselbe, Die Bewegungen des Verdauungscanals. Ergebn. d. Physiol. von Asher-Spiro. 1908.

Nothnagel, Die Erkrankungen des Darms und Peritoneums. Wien 1898.

Penzoldt in Pentzoldt u. Stintzing's Handb. d. ges. Therapie. 1909. II.

Schillbach, Virchow's Arch. Bd. CIX.

Schwarz, Gotthold, Münchener med. Wochenschr. 1911. No. 19 u. 28.

v. Uexküll, Zeitschr. f. Biol. 1905. Bd. 46. N. F. 26.

Wegele, Therapie der Magendarmkrankheiten. Jena, Fischer, 1911.

v. Ziemssen, Klinische Vorträge. XII. Leipzig 1858.



XV.

Beiträge zum Studium der Darmbewegungen.

III. Mittheilung:

(Aus der medicinischen Abtheilung des Stadt-Krankenhauses zu Altona.
Director: Prof. G. v. Bergmann)

Pharmakologische Einflüsse auf den Darm
(bei physiologischer Versuchsanordnung).

Von

Dr. **Gerhardt Katsch,**
Assistent der Abtheilung.

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

Die Pharmakologie des Darms — wenn man dabei einmal in erster Linie an die starkwirkenden Alkaloide etc., nicht an die Abführmittel denkt — hat in den letzten zwei Jahrzehnten eine eigene Bedeutung gewonnen. Je mehr es sich herausstellte, wie eminent schwierig es ist, selbst mit feinster anatomischer Technik das Netzwerk der intestinalen Nervatur zu entwirren, desto mehr gewannen Versuche Bedeutung, die mit pharmakologischer Methodik sich bemühten, die Physiologie, selbst die Anatomie der Darminnervation, zu klären.

Im Grunde ruht die ganze antagonistische Theorie in der Verallgemeinerung, wie sie heute die Lehre vom vegetativen Nervensystem zu beherrschen anfängt, auf einer Spaltung des grossen Langley'schen autonomen Systems nach gegensätzlichen pharmakologischen Affinitäten. Als Langley selbst diese Spaltung inaugurirte durch Gegenüberstellung des sympathisch-autonomen Apparates auf der einen Seite und der cranial-bulbär-sacral-autonomen Bahnen auf der anderen, da trat das speciell-pharmakologische der Scheidung noch wenig hervor. Dagegen ist bei den Forschern, die weiterhin sich um den neuen Ausbau der Lehre vom vegetativen Nervensystem verdient gemacht haben, die antagonistische Scheidung durchaus eine vorwiegend pharmakologische. Wird der Sympathicus mit allen Zweigen in den neueren klinischen und biologischen Experimenten zum Adrenal-System, so erscheint andererseits die Gruppe der Antagonisten, das im Meyer-Müller'schen engeren Sinne autonome System, „das erweiterte Vagussystem“ von Hess-Eppinger* als Cholinsystem, als das System derjenigen vegetativen Bahnen, denen eine besondere Reizbarbeit durch Gifte der Cholingruppe (Muscarin, Physostigmin, Pilocarpin etc.) gemeinsam ist. Es gründet sich diese generelle pharmakognostische Zweitheilung auf einen relativ gut fundirten Verallgemeinerungsschluss, insofern an verschiedenen vegetativen Organen ein Parallelismus

* Litteraturangaben am Schluss der Arbeit.



erwiesen ist zwischen Sympathicuswirkung und Adrenalinwirkung einerseits, zwischen Cholinwirkung und Reizung der Sympathicusantagonisten auf der anderen Seite.

Bei diesem Stand der Dinge ergiebt es sich, dass nicht nur der Physiologe, sondern auch der forschende Arzt ein lebhaftes Interesse empfinden muss, die Angriffspunkte der verschiedenen vegetativen Pharmaca im Detail zu kennen. Denn erst wenn wir diese Angriffspunkte genau und womöglich lückenlos kennen, wird eine Entscheidung darüber möglich, wie weit diese pharmakologisch gestempelte Zweitheilung ein Existenzrecht hat, und ob sich aus ihr diagnostische Gruppirungen ableiten lassen. Auch eine rationelle therapeutische Initiative für die Störungen im vegetativen Nervensystem muss natürlich von der Kenntniss der Angriffspunkte der betreffenden Arzneimittel geleitet werden. Daher ist man denn auch von klinischer Seite mit lebhaftestem Interesse den einschlägigen pharmakologischen Fortschritten gefolgt.

Wenn nun auch die Wirkungsmechanismen noch keineswegs vollständig bekannt sind, so ist doch bei der Schwierigkeit, diese Fragen anzugehen, und bei der Complicirtheit der nervösen Steuerung des Verdauungscanals die Analyse der Pharmakodynamik des Darmes schon in sehr bemerkenswerther Weise gefördert worden. Mit geistreicher Methodik und technischem Geschick durchgeführte Arbeiten haben unsere Vorstellungen über die Angriffspunkte der Alkaloide bereichert und präcisirt. Insonderheit sind es die vielgenannten Untersuchungen von Magnus am überlebenden Dünndarm, die hier in Verbindung mit den Arbeiten der englischen Physiologen den erheblichsten Fortschritt markiren.

Ein sehr bemerkenswerthes Resultat dieser Arbeiten ist nun, dass für die Mehrzahl der in Frage stehenden Alkaloide eine Multiplicität von Angriffspunkten am Darm bezw. am Darmnervensystem aufgefunden worden ist. Vor allem geht auch aus den Magnus'schen Experimenten hervor, dass die sogenannten Vagusreizer sowie auch das Adrenalin noch am isolirten Dünndarm (meist durch Vermittelung der intramuralen automatischen Plexus) Wirkungen ausüben. Man muss daraus die Warnung entnehmen, nicht zu schematisch beim Menschen alle gesteigerten oder abnormen Alkaloidwirkungen ausschliesslich auf „erweiterten Vagus" und Sympathicus zu beziehen. Es ist hochwahrscheinlich, dass bei den Organneurosen des Verdauungsrohrs, vielleicht auch bei den allgemeinen vegetativen Gleichgewichtsstörungen die automatische Innervation des Langley'schen „enteric system" eine bedeutende Rolle spielt.

Hiervon abgesehen aber kann man sich nicht verhehlen, dass für die practische Medicin die Kenntniss der vielfältigen, zum Theil gegensätzlichen Angriffspunkte eines Alkaloids nahezu verwirrend wirkt. Und es findet sich der fast paradoxe Zustand, dass trotz sehr vertiefter Kenntniss über die Angriffspunkte und die Details des Wirkungsmechanismus die eigentliche klinische Wirkung verschiedener Mittel einer experimentellen Begründung entbehrt. Wenn wir z. B. erfahren, dass kleine Atropindosen den Auerbachplexus und mithin die Darmbewegungen erregen, dass zweitens kleine Atropindosen die peripheren Vagusendigungen im Darm lähmen, wodurch ein Ueberwiegen des Sympathicus und



mithin motorische Hemmung resultirt; drittens, dass grosse Atropindosen den Auerbach'schen Plexus lähmen und somit die Motilität vernichten; viertens, dass grosse Atropindosen durch Lähmung der postganglionären Sympathicusfasern eine Bewegungssteigerung bewirken; so muss der Arzt am Krankenbett den Eindruck gewinnen, es gehöre zur rationellen Handhabung dieses Mittels eine solche Equilibristik der Dosirung, dass er es lieber beiseite lassen wird. Aus solchen, in dieser Weise sich ergebenden klinischen und practischen Bedürfnissen heraus haben wir es unternommen, in ganz summarischer Weise die Wirkung verschiedener Pharmaca unter physiologischen, d. h. möglichst wenig artificiellen Bedingungen zu studiren. Wir gingen im Engeren ursprünglich aus — ebenfalls durch practische Tendenzen geleitet — von der Prüfung subcutan applicirbarer Abführmittel und Stopfmittel für die durch vegetative Neurosen bedingten Motilitätsstörungen am Darm. Die weiteren führenden Gesichtspunkte sind von Prof. v. Bergmann in der diesen Mittheilungen vorangeschickten Einführung „Ueber die Regulatoren des Intestinaltractes" gekennzeichnet. Prof. v. Bergmann hat an der Mehrzahl der pharmakologischen Versuche activ und leitend Antheil genommen.

Die Untersuchungen wurden angestellt einerseits am Menschen mit röntgenologischer Methodik, anderseits mit der in der I. Mittheilung von Katsch und Borchers angegebenen experimentellen Bauchfenstermethode. Aus äusseren Gründen sind nun die Thierversuche schneller fortgeschritten als die röntgenologischen, und da es nicht unzweckmässig erscheint, die Mittheilungen über die mit so verschiedener Methodik gewonnenen Resultate zu trennen, so beschränken wir uns heute auf die Mittheilung einiger mit der Bauchfenstermethode gemachter Beobachtungen.

Wir möchten eingangs betonen, dass es nicht in unserer Absicht liegt, das pharmakologische Verständniss für den Wirkungsmechanismus der untersuchten Substanzen zu vertiefen. Die angewandte Methode wäre dazu auch ungeeignet und ermöglicht uns speciell nicht über die Angriffspunkte der beobachteten Wirkungen etwas auszusagen (andererseits sind wir überzeugt, dass durch Verbindung mit anderen experimentellen Eingriffen das Bauchfenster auch für derartige Zwecke sich nützlich erweisen wird). Unser Vorwurf ist nur, von den subtileren analysirenden Experimenten den Weg zurück zum Krankenbett zu finden. Während Einzelheiten präciser unter den vereinfachten artificiellen Bedingungen des Versuchs am überlebenden Organ etc. erkannt werden, haben wir den Vortheil, dass wir summarische Effecte unter nicht artificiellen, nicht pathologischen Bedingungen beobachten. Dabei gestattet uns freilich das „Durchsichtige" unserer Methode, theilweise auch sehr subtile Einzelheiten in dem complexen Gesammtbild der Wirkungen herauszukennen.

Von nicht zu unterschätzendem Werth ist gerade für die pharmakologischen Versuche, dass wir gleichzeitig mit den Bewegungsvorgängen auch den Durchblutungszustand des Darms controliren können. Es sind bekanntlich verschiedene Theorien aufgestellt worden über den Zusammenhang von vasomotorischen und Bewegungsvorgängen am Darm.



Wir recapituliren kurz die wichtigsten:

1. Anämie des Darmes hemmt seine Motilität (Mall, Bayliss).
2. Anämie des Darmes erzeugt Bewegung (Schiff).
3. Jede Aenderung der Circulation des Blutes in den Gefässen des Darmes veranlasst Bewegung (Donders).
4. Hyperämie des Darmes hemmt die Bewegungen (Betz).
5. Venöse Hyperämie des Darmes macht nach kurzer Hemmung starke Tonussteigerung des Darmes (Hotz).
6. Die motorischen Elemente des Darmcanals werden in erhöhte Thätigkeit versetzt durch Ueberfüllung der Darmgefässe mit arteriellem oder Füllung mit venösem Blut (van Braam-Houckgeest, Bokai).
7. Die moderne antagonistische Theorie des vegetativen Nervensystems wird meist so formulirt: Sympathicus-Reizung macht Bewegungshemmung und Anämie, Vagusreizung, Bewegungssteigerung und Hyperämie, wobei die hyperämisirende Vaguswirkung durch Analogieschluss postulirt und mit einem Fragezeichen bedacht wird.

Die letzte Hypothese spricht sich also mehr für eine coordinirte Verknüpfung der beiden Functionen aus, während die übrigen — mit fast allen Variationen — ein Abhängigkeitsverhältniss construiren. Es erscheint uns überflüssig, in eine Discussion der Beobachtungen, die zur Aufstellung der verschiedenen Abhängigkeitshypothesen führten, hier einzutreten, da diese Beobachtungen sämmtlich mit unvollkommener Methodik angestellt sind. Dagegen wollen wir bemerken, dass einige unserer eigenen Beobachtungen dafür sprechen, dass die Bahnen für motorische und vasomotorische Hemmungs- und Reizimpulse am Darm trotz ihrer anatomischen Zusammengehörigkeit in functioneller Hinsicht eine weitgehende Dissociation aufweisen. Es wird weiter unten in verschiedenen Protokollen auf Beobachtungen dieser Art hingewiesen werden.

Die Abgrenzung der Methodik betreffend, verweisen wir auf die erste Mittheilung. Unsere Ueberzeugung ist, dass alle bisherigen am ganzen Thier arbeitenden Methoden (isotonisches Bad, feuchte Kammer usw.) mit Ausnahme der für viele Fragen vorzüglich verwerthbaren Röntgenmethode jetzt entbehrlich geworden sind. Wir haben selber ein paar Parallelversuche angestellt an einem Kaninchen im Kochsalzbad und einem Bauchfensterthier. Der von Pawlow herausgearbeitete Gegensatz zwischen dem acuten unter schwer pathologischen Bedingungen angestellten Versuch und dem anderen unter grösstmöglicher Annäherung an die Verhältnisse, wie sie im gesunden, normalen Thier vorhanden sind, kann nicht besser illustrirt werden. Auf der einen Seite ein Thier, das schwer leidet, eine pathologische Athmung hat, bisweilen in Krämpfe verfällt und nur wenige Stunden am Leben erhalten werden kann. Auf der anderen Seite ein Thier, das lebhaft und mobil ist, das eine intensive Fresslust an den Tag legt, eine geordnete Verdauung hat und bei guter Pflege noch mehrere Wochen leben kann. Aehnlich der Unterschied am

Darm! Wer nur bei einem Kaninchen im Ringerbad die Darmbewegungen studirt hat, macht sich keine Vorstellung von der Lebhaftigkeit der Darmmotilität. Und wie am unbeeinflussten Darm dieser Unterschied eklatant ist, so ist auch, wenn wir nun unsere Pharmaca injiciren, der Effect ein quantitativ sehr verschiedener — zu Gunsten der physiologischeren Methode. Aber auch qualitativ nehmen die Bewegungen sich anders aus — und diese Feststellung lehrt uns Einiges über die Mechanik der Darmbewegungen in der geschlossenen Bauchhöhle. Setzen wir beispielsweise ein im Wasserbad versenktes Thier unter Physostigminwirkung, so muss einerseits auffallen, wie wenig Koth producirt wird trotz der energischen Anregung der Darmmotilität, andererseits aber sieht man eine eigenthümliche wurmartige Kriechbewegung der Darmschlingen, die sich aufrichten und verschlingen und fortwährend ihre Lage ändern. Bei dem Thier mit geschlossener Bauchhöhle hinwieder sehen wir, wie trotz aufgeregtester Bewegungen die Darmschlingen ihre Lage im Wesentlichen behalten, und wie andererseits die Inhaltsförderung — gemessen an der Kothproduction und direct beobachtet durch das Fenster — eine ungleich bedeutendere ist, als in dem anderen Versuch: der Unterschied ist klar: Die Contractionen der Darmmusculatur werden in einem Fall in Bewegungen des Darmes selbst umgesetzt; im andern Fall, wo jede Darmschlinge allseitig umgeben ist und nur unbedeutend aus ihrer Lage weichen kann, bewirken genau dieselben Contractionen eine Verschiebung des Darminhalts.

Was die Durchführung der folgenden Versuche betrifft, so wurden sie an 10 Kaninchen ausgeführt, denen ein ziemlich grosses Bauchfenster eingesetzt war[1]). Die Thiere wurden im warmen Raum warm gebettet gehalten und mit einem gemischten Futter aus Möhren, Weisskohl, Salat und Brot versorgt. Es erwies sich am Zweckmässigsten, erst acht Tage nach der Operation mit Versuchen zu beginnen. Die Darmthätigkeit darf man zwar meist schon am 2.—3. Tage als normal betrachten. Jedoch sind die Thiere, wenn man sie nach der Operation sich erst längere Zeit erholen lässt, viel resistenter gegen die vorzunehmenden Eingriffe. Die zu prüfenden Substanzen wurden theils subcutan, theils intravenös in die Ohrvene injicirt. Zwischen zwei Versuchstagen lag in der Regel ein Ruhetag. Die Lebensdauer der Thiere betrug unter diesen Umständen 14 Tage bis 3 Wochen nach der operativen Anlegung des Bauchfensters.

Die Operation wurde stets in der von Borchers und mir in der 1. Mittheilung angegebenen Weise streng aseptisch durchgeführt. Das in die Bauchdecken der Kaninchen eingenähte Bauchfenster war gewöhnlich 80—100 qcm gross, je nach Grösse des Thieres.

Wir gehen nun auf die Wirkungen der einzelnen Substanzen ein und theilen diese dabei in Gruppen ein als Vagusreizer, Vaguslähmer, den Sympathicus reizende Pharmaca, und in die Gruppe der Opiumalkaloide.

1) Es hat sich gezeigt, dass die Prognose der experimentellen Operation nicht schlechter ist, wenn man das Fenster sehr gross anlegt. In letzter Zeit lege ich stets grössere Fenster an, als auf den vor 9 Monaten gezeichneten Schemafiguren der I. Mittheilung.



Wir folgen dieser Eintheilung, um einen Leitfaden für unsere Darstellung zu haben, obwohl wir uns bewusst sind, dass in dieser Eintheilung etwas Schematismus liegt. Wir glauben nicht an eine absolute Electivität der Pharmaca des vegetativen Nervensystems. Jedoch gilt die Eintheilung a potiori.

Gruppe der Vagusreizer.

Pilocarpin.

Spritzt man einem Bauchfensterkaninchen, bei dem Schlingen aller Theile des Darmtractus sichtbar sind, etwa ein Centigramm salzsauren Pilocarpins in die Ohrvene, so ist die binnen weniger Secunden eintretende Wirkung, dass der ganze Darm in Aufruhr geräth. Vielleicht am eclatantesten ist der Effect, wenn der Darm vorher besonders ruhig stand — eine Vorbedingung, die manchmal durch Zufall vorhanden ist, die aber auch geschaffen werden kann durch die Art der Nahrungszufuhr oder — schneller — durch pharmakologische Mittel. Schreitet man kurze Zeit nach der Operation schon zum Versuch, so ist infolge der Nachwirkung der Narkose und des abdominellen Eingriffes die Darmmotilität stets eine sehr geringe. Unter solchen Bedingungen sieht man als erstes, wie die vorher schwachen oder fehlenden Pendelbewegungen des Dünndarmes nach der Injection sehr intensiv einsetzen, wie mit grosser Amplitude und in schnellem, nicht ganz regelmässigem Tempo alle sichtbaren Dünndarmschlingen hin- und herschwingen. Bald darnach setzen auch am Dickdarm — am Coecum sowohl wie am Colon — lebhafte Bewegungen variablen Charakters ein, die vom normalen Typus oft sehr erheblich abweichen. In so schneller Folge treten all diese Bewegungen auf, dass ein Zählen der einzelnen Contractionen bald unmöglich ist und man nur den Eindruck eines wahren Aufruhrs im Abdomen gewinnen kann. Die allgemeine Unruhe erschwert die Beobachtung der einzelnen Bewegungen ausserordentlich. Am Dünndarm sind inzwischen die starken Pendelbewegungen sehr in den Hintergrund getreten, weil eine Peristaltik in grossartigem Stil eingesetzt hat. In mächtigen Schüben fliegt eine Portion flüssigen Chymus nach der anderen durch die Schleifen des Dünndarms. Dem vorbeieilenden Inhalt, den man durch die feine durchscheinende Dünndarmwand vorzüglich erkennt, wenn dieser sich flach an das Fenster anpresst, folgt eine analwärts eilende tetanische Contraction. Der vorher flach und breit der Bauchwand angelagerte Darm rundet sich plötzlich, wird dünn und lumenlos wie ein Wurm. Dabei erblasst er maximal, weil der Krampf der Darmmusculatur das Blut aus den Capillaren hinauspresst. Bemerkenswerth ist, dass noch verhältnissmässig lange, nachdem der Inhalt vorbeigeeilt ist, die betreffende Schlinge in maximal contrahirtem Zustande verharrt.

Solche krampfartigen Vorgänge sind noch mehr zu beobachten. Wenden wir unser Augenmerk jetzt wieder dem Dickdarm zu, so sehen wir, wie besonders am Colon Spasmen zu beobachten sind. Solche, die nur einen Augenblick als übertriebener Schnürring bestehen, oder die fortwandern in dieser oder jener Richtung — oder Spasmen, die nicht nur Ringe sind, sondern ein längeres cylindrisches Darmstück befallen.

An dem meist durch Inhalt geweiteten Coecum kommen so starke Spasmen nicht zur Beobachtung. Aber tiefere Einschnürungen, als man sonst sieht, zeigen sich auch hier. Und der Tonus des ganzen Coecums ist erhöht. Ein Maass dafür hat man daran, dass dieser Darmtheil, der sonst breit und flach an das Celluloid angepresst erscheint, sich rundet und sich davon abhebt, so dass es ihn nur mehr tangential berührt.

Das Rectum ist gewöhnlich durch das Bauchfenster nicht zu sehen. Man kann es einstellen, wenn man ein Fenster ganz in der linken Unterbauchgegend anlegt. Das Abdominalbild ist dann aber meist ein wenig interessantes, weil die oft mächtig anschwellende Harnblase den grössten Theil des sichtbaren Feldes einnimmt. Zum Zeichen, dass auch das Rectum seine sonst in langsamem Tempo hintereinander vorrückenden Constrictionsringe unter der Pilocarpinwirkung schneller aufeinander folgen lässt, erscheinen mit grosser Beschleunigung die Kothkügelchen und bald darauf ein breiiger, schleimreicher Stuhl; eine geordnete Kothformation existirt nicht mehr.

Gleichzeitig mit diesen Vorgängen am Darm constatirt man natürlich die übrigen bekannten Symptome der Pilocarpinwirkung an Speichel- und Thränendrüse usw. Darauf gehen wir hier nicht ein.

Wir lassen zur Illustration der entworfenen Schilderung einige Versuchsprotokolle folgen.

Pilocarpinversuch I. Grosses hasenfarbiges Weibchen No. II. Schon 24 Stunden nach der Operation in vorzüglicher Verfassung, lebhaft, frisst, defäcirt. Darm am ganzen Tage in wechselnder Thätigkeit. Normale Gefässinjection.

$2^1/_2$ Tage nach der Operation ist der Darm in mässig lebhafter Thätigkeit. Durch 2 mg Atropin. sulfuricum wird der Darm noch weiter ruhiggestellt.

30 Minuten später wird intravenös in die Ohrvene 0,005 Pilocarpinum muriaticum in 1 proc. Lösung injicirt. Gleich darauf Einsetzen lebhafter Bewegungen. Doch ist die Veränderung nicht sehr eclatant. Um grösseren Ausschlag zu erzielen, wird in kurzen Abständen noch 4 mal dieselbe Pilocarpindosis (stets in die Ohrvene) eingespritzt, sodass im Ganzen $2^1/_2$ cg von dem Mittel injicirt sind.

Effect: Steigerung aller Bewegungen. Am Dünndarm circuläres und longitudinales Pendeln mit grosser Amplitude. Häufige intensive peristaltische Wellen mit verhältnissmässig lange verharrender tonischer Contraction oral von der Welle. Sehr auffallend wird die Bewegung auch am Colon (Sacculationstheil) gesteigert. Dort sind deutliche Spasmen zu beobachten, die meist allerdings nicht sehr lange am selben Punkte verharren. Auch grosse Contractionen an diesem Theil. Reichliche Defäcation.

Die lebhafte Darmbewegung hält ca. 2 Stunden an. Während der ganzen Zeit Kothproduction. Zuerst normal geformter Kugelkoth mit etwas aufliegendem Schleim. Später wird er diarrhoisch. Zum Schluss Entleerung rein glasigen Schleimes. Kein Sanguis. Eine geringe Vermehrung des physiologischen peritonealen Transsudates ist bemerkbar. Am Dünndarm ein paar punktförmige Hämorrhagien sichtbar.

Mithin nach Pilocarpin Bewegungserhöhung am ganzen Darm unter Betheiligung aller Bewegungsformen, theilweise Steigerung bis zu Spasmen. Auffallend ist, dass das Coecum sich fast garnicht an der lebhaften Motion betheiligt.

Am Abend Thier ohne Fresslust, hat aber lebhaft Durst, nimmt gierig die angebotene Milch.

Am folgenden Ruhetag noch mehrfach weicher Stuhl. Thier wohl, appetent. Die Chyluswege des Dünndarms allerorten mit Milch injicirt, die man wandern sieht.

Später erscheinen die mesenterialen Chyluswege als weisse Strassen. Durch die gestrige Dünndarmaufregung ist heute das Coecum mächtig angefüllt, verlegt den grössten Theil des Fensters und zeigt intensive Pro- und Antiperistaltik in regelmässigem Wechsel.

Die geringe Anregung, die der coecale Antheil des Dickdarms in diesem ersten Pilocarpinversuch erfuhr, gehört nicht zur Regel. Dies beweist z. B. der folgende Versuch, der zweite Tage später an demselben Kaninchen vorgenommen wurde.

Pilocarpinversuch II. Kaninchen II. 4 Tage nach der Operation. Hauptsächlich Coecum vorliegend. Darm etwas meteoristisch mit schwacher motorischer Thätigkeit.

Einspritzung von 0,005 Pilocarpinum muriaticum in die Ohrvene. Prompte Wirkung auf alle Darmtheile. Uebertriebener unphysiologischer Charakter der Bewegungen. Coecum betheiligt sich sehr lebhaft an der Motilitätssteigerung. Koth mit reichlich Schleim erscheint nach 4 Minuten. Gleichzeitig Bradycardie, Augenthränen, Salivation.

Pilocarpinversuch III. Kurze Zeit später wird nochmals $^1/_2$ cg Pilocarpin intravenös verabfolgt. Selbst an dem aufgeregten Darm ist eine weitere Bewegungssteigerung noch zu constatiren. Dieselben Effecte treten noch stärker hervor. Puls langsamer. Gurren im Abdomen.

Pilocarpinversuch IV. Dasselbe Thier 10 Tage nach der Operation. In guter Verfassung. Ziemlich lebhafte Darmthätigkeit.

0,001 Pilocarp. muriat. intraperitoneal injicirt. Entfaltet ziemlich prompt motorische Reizwirkung am ganzen Darm. Koth mit Schleim. Maximale Dünndarm-Peristaltik. Spastische Vorgänge am abführenden Colon. Die Entwickelung der Hypermotilität ist nur etwas langsamer als bei intravenöser Application, auch die Drüsenwirkung verspätet sich etwas.

In dem letzten Versuche trat hervor, dass auch an einem vorher in lebhafter Bewegung befindlichen Darm eine Pilocarpinwirkung kenntlich ist. Das liegt nicht sowohl nur an der weiteren Steigerung der Motilität, als vielmehr besonders daran, dass die Pilocarpinbewegungen etwas Ungewöhnliches, Krampfiges, Uebertriebenes haben, was sie von physiologischen Darmbewegungen und selbst von solchen bei leichtem Durchfall unterscheidet.

Der nächste V. Versuch ist wichtig für den weiter unten zu besprechenden Antagonismus zwischen den Substanzen der Cholingruppe und dem Atropin. Auch hier treten wieder die uns nun geläufigen Wirkungen am ganzen Darm hervor.

Pilocarpinversuch V. Kleines, graues, männliches Thier No. IV. Versuch 3 Tage nach der Operation. Thier gut. Darm vor Versuch ziemlich ruhig. Durch 1 mg Atropin. sulfur. intravenös fast vollkommene Ruhe. 30 Minuten später 1 cg Pilocarpin intravenös. Nach 3 Minuten Bewegungssteigerung. Tonuserhöhung am Colon. Koth. Nach 5 Minuten Thränenfluss. Nach 10 Minuten rasselnde Athmung (in Folge der gesteigerten Bronchialsecretion). Thier etwas erregt. Tetanische Contraction am Dünndarm. Etwas später auch am Dickdarm. Reichlich schleimiger Koth.

Pilocarpinversuch VI. Thier No. III. 11 Tage nach der Operation. Mobil.

10 Uhr 20 Min. Abends 2 cg Pilocarpin (2proc. Lösung) intravenös.

10 Uhr 25 Min. Secretionen! Bradycardie.

10 Uhr 30 Min. Koth! Intensivste Dünndarmperistaltik mit lang verharrender oraler Contraction.



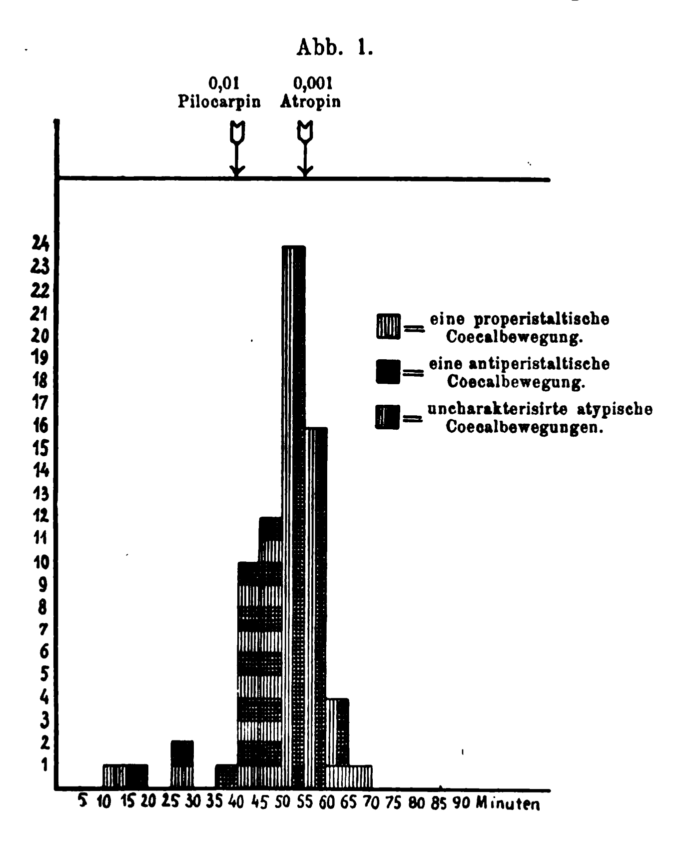
10 Uhr 40 Min. Koth jetzt ungeformt, viel Schleim. Spasmen am Colon. Der Blindsacktheil des Coecum verhältnissmässig ruhig.

11 Uhr 55 Min. Bewegungen werden ruhiger, Thier frisst.

Am nächsten Morgen reichlich breiiger Koth vorgefunden. Thier lebhaft, Darmbewegungen ebenfalls lebhaft.

Endlich geben wir noch einen VII. Versuch wieder, bei dem die vorherige Ruhigstellung durch Morphin bewirkt worden war. Konnte man nach dem Versuch I geneigt sein, das Coecum für indolenter gegen die Pilocarpinisirung zu halten, als die anderen Darmteile, so ist dieser folgende Versuch besonders geeignet, eine solche Vermuthung zu widerlegen. Bei diesem Versuche waren in besonders vorzüglicher Weise fast

Abb. 1.



$^{2}/_{3}$ des ganzen langen Kaninchencoecums durch das grosse Fenster sichtbar. Zugleich lag die Valvula coli mitten im Beobachtungsfeld, und ein guter Theil des Colon war ebenfalls sichtbar. Es wurden nun alle übrigen Darmtheile ausser Acht gelassen, und nur die pro- und antiperistaltischen Coecalbewegungen (vgl. die Schilderung in Mittheilung II) genau beobachtet und gezählt. Die hierbei gewonnenen Zahlen geben wir der Anschaulichkeit wegen in einem Diagramm wieder (Abb. 1). In diesem Diagramm bedeutet die Breite eines Kästchens in der Abscissenachse je 5 Minuten Beobachtungsdauer. Auf den Ordinaten ist die Zahl der Bewegungen repräsentirt. Jedes dunklere Kästchen bedeutet eine antiperistaltische Welle, jedes hellere Kästchen eine Properistaltik. Die



gemischtfarbigen Kästchen sind eingetragen für anormale, auf der Höhe der Pilocarpinwirkung auftretende Contractionen.

Wir sehen aus diesem Schema, wie während der ersten 40 Minuten der Beobachtung bei dem unter Morphin stehenden Thier nur etwa in 10 Minuten ein Hin- und Herwiegen des Coecums statthat. Jetzt wird subcutan 1 cg Pilocarpinum muriaticum injicirt. Und schon in den nächsten 5 Minuten schnellt die Frequenz in die Höhe — 5 Wellen in jeder Richtung. In den nächsten 5 Minuten sind es deren je sechs. Noch ist der Wechsel regelmässig, auf eine Properistaltik folgt eine entgegengesetzte Welle; noch auch laufen die Wellen geordnet von einem Ende des Coecums zum anderen. Dann aber in den nächsten 5 Minuten hat dies Geordnete ein Ende. Die Contractionen setzen an den verschiedenen Stellen des Coecums ein und verlaufen in unberechenbarer Weise. Ruhepausen hören ganz auf, es ist ein fortwährendes, ungeordnetes Arbeiten. Die Zahl der Bewegungen in den nächsten 5 Minuten konnte in Folge dessen nicht gezählt werden. Die hier gezeichnete Säule repräsentirt also keine genaue Zahl; sie hätte jedoch ohne Uebertreibung auch wesentlich höher geschätzt werden können. Dieser Zustand mächtigster Bewegung hätte noch eine Zeit angedauert, wenn in diesem Versuche nicht durch Atropin die Pilocarpinwirkung abgeschnitten worden wäre. Ueber diesen Antagonismus wird weiter unten die Rede sein.

Pilocarpinversuch VII (hierzu das Diagramm Fig. 1). Mittelgrosses, weissgrauscheckiges Männchen No. X. 12 Tage nach der Operation. Darm unter Morphiumwirkung fast ganz ruhig. Böhm'sche Stelle vorliegend. 1 cg Pilocarp. muriat. subcutan in die Bauchhaut. Fast sofort Einsetzen von Bewegungen. In den zweiten 5 Minuten fangen die Contractionen an, atypisch zu werden. In den nächsten 5 Minuten keine Ruhepausen mehr. Bewegungen energischer als sonst. Andererseits laufen viele Contractionen nicht ordnungsgemäss das ganze Coecum entlang, entgegengerichtete Contractionen kommen ihnen entgegen. Es entsteht eine Art peristaltische Unruhe, Tonus im Coecum nimmt zu, es erscheint rundlicher. Capillarhyperämie! Die Bewegungen sind schon in den nächsten 5 Minuten nicht mehr zu zählen, einerseits wegen der dauernden Unruhe, andererseits weil voll ausgebildete, das Coecum entlang laufende Revolutionen kaum dabei vorkommen. Durch 1 mg Atropin ändert sich das Bild. . . .

Wenn wir die Pilocarpinversuche noch einmal überblicken, so constatiren wir zusammenfassend, dass dieses Alkaloid, wie man seit lange weiss, am ganzen Darmtractus angreift. Alle Bewegungsformen werden beeinflusst, und zwar zunächst gesteigert. Was speciell die Pendelbewegungen betrifft, so hat Magnus* an in Ringerlösung schwimmenden, isolirten Dünndarmstücken gezeigt, dass häufig die Frequenz der Pendelschwingungen unter Pilocarpinwirkung steigt und die Amplitude grösser wird. Oft aber werden die Pendelbewegungen mehr oder weniger erdrosselt, wenn der Tonus des Dünndarms während des Versuchs erheblich zunimmt. Beide Beobachtungen kann man auch mit unserer Methode am lebenden Thier verificiren. Hier kommt indessen oft noch ein zweiter Vorgang hinzu, der die Pendelbewegungen mehr oder weniger zum Verschwinden bringt: das ist die ausserordentlich gesteigerte Peristaltik. Wenn in Folge der Vagusreizung ein „rush“ nach dem



anderen (nach dem Ausdrucke von Meltzer und Auer) die Dünndarmschlingen durcheilt, dann können regelrechte Pendelbewegungen sich nicht mehr ausbilden.

Ein Punkt, den wir aber hervorkehren möchten, ist: das Pathologische dieser ganzen durch Pilocarpin angeregten Bewegungsvorgänge. Es ist nicht nur eine Steigerung, sondern, wie im Text und in den Protokollen betont wurde, haben die Contractionen etwas Uebertriebenes und Unzweckmässiges. Die Contractionen rennen gegeneinander und bewirken so oft gar nichts (wenn nicht, wie wir vermuthen, gerade solche Vorgänge Leibschmerzen machen). Durch die Pilocarpinwirkung tritt eine sehr mächtige Weiterbeförderung des Darminhalts ein — gewiss. Es erfolgt mit Beschleunigung die Austreibung des Kothes. Und dennoch kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, dass dieses Ziel mit einer beträchtlichen Energievergeudung erreicht wird, und dass der physiologisch arbeitende Darm weit ökonomischer und zweckmässiger seine Contractionskräfte zur Weiterbeförderung des Chymus aufwendet. Es ist dies anschauliche Miterleben der Thatsache, dass die Fortbewegungsgeschwindigkeit des Darminhalts nicht proportional geht der Bewegungsintensität der Darmwandungen, dass nicht nur die Stärke der Darmbewegungen für den Effect maassgebend ist, sondern auch deren Coordination — es ist diese Beobachtung von Interesse für die augenblicklich so eifrig bearbeiteten Fragen der menschlichen Darmpathologie, speciell für das Verständniss des Obstipations-Problems.

Dass das Pathologische der Pilocarpinbewegungen bei Versuchen im Kochsalzbad etc. nur undeutlich zum Ausdruck kommt, rührt daher, dass bei diesen Methoden auch die Bewegungen des pharmakologisch nicht beeinflussten Darms unphysiologisch ablaufen.

Ein zweiter Punkt, auf den wir noch die Aufmerksamkeit lenken möchten, ist, dass in mehreren der obigen Protokolle eine leichte Hyperämie am Darm während der Pilocarpinwirkung notirt wurde. Wir werden hierauf beim Physostigmin zurückzukommen haben.

Physostigmin.

Da das Physostigmin in ähnlicher Weise wie Pilocarpin erregend auf die peripheren Endigungen des Vagus wirkt, können wir uns bei der Besprechung dieses Alkaloids kürzer fassen. Der Eindruck eines Physostigminversuches am Darm ist so durchaus vergleichbar mit der für das Pilocarpin gegebenen Schilderung, dass wir auf diese verweisen.

Auch das Physostigmin hat, wie Magnus in exacter Weise am überlebenden Dünndarmpräparat nachgewiesen hat, Angriffspunkte in der Darmwand selbst. Es wirkt hier motorisch erregend, bewirkt eine Tonuszunahme und eine Verstärkung der Pendelbewegungen. Jene atypischen krampfigen und übertriebenen Bewegungen, die am lebenden Thier durch Physostigmin ausgelöst werden, dürfen daher als Vaguswirkungen angesprochen werden, umsomehr, als ja von Meltzer und Auer* gezeigt worden ist, dass auch durch Vagusreizung solche übertriebene Dünndarmperistaltik („Rollbewegung v. Braam-Houckgeest“) zu Stande kommt.



Für die Beobachtung der im Ganzen seit lange bekannten Physostigminwirkung auf den Darm bietet die Bauchfenstermethode nur den Vortheil, dass die Bewegungen womöglich noch lebhafter scheinen als am eröffneten Thier und dass die Bewegungsart etwas anders ist. Die oft beschriebenen „kriechenden" Bewegungen oder „wurmförmigen Krümmungen" sieht man bei geschlossener Bauchhöhle nicht — allenfalls Andeutungen davon. Die Sförmigen Krümmungen, die man am schwimmenden Darm so deutlich beobachten kann, kommen im Abdomen, wo der freie Spielraum fehlt, nicht zu Stande. Auf die Bedeutung, die dieser Unterschied der Bewegungsform für die Beförderung des Darminhalts hat, wurde weiter oben schon hingewiesen.

In dem Physostigminversuch, dessen Protokoll wir gleich kurz folgen lassen, trat nun eine Erscheinung deutlich hervor, die auch in mehreren der Pilocarpin-Versuche oben bereits angedeutet worden ist — eine vermehrte Durchblutung der Darmwand. Besonders an den Dünndarmschleifen, die sich dem Celluloidfenster anschmiegen, kann man leicht feine Unterschiede der Rothfärbung erkennen. Weniger leicht auch an den Dickdarmtheilen.

Diese Darmhyperämie durch die vagotropen Reizgifte ist nicht ohne Interesse. Die moderne Physiologie lehrt vom vegetativen Nervensystem, dass der Splanchnicus am Darm Bewegungshemmung macht und Anämie. Der Vagus dagegen bewirkt Bewegungssteigerung. Da über die Vasodilatatoren des Darms nichts Genaues bekannt ist, so ergänzt man aus Symmetriesinn, dass der Vagus vermuthlich auch gefässerweiternde Fasern für den Darm mitführt (vgl. z. B. H. H. Meyer und L. R. Müller)*.

Wenn wir nun durch das an den Vagusenden angreifende Physostigmin eine Gefässerweiterung am Darm sehen, so liegt es recht nahe, diese als Vaguswirkung anzusprechen. Einen Beweis für die vasodilatatorische Wirkung des Vagus am Darm können wir in dieser unserer Beobachtung noch nicht sehen; dazu ist unsere experimentelle Anordnung nicht einfach und mithin nicht eindeutig genug. Aber die an sich wahrscheinliche Hypothese erfährt, wie wir meinen, durch das Mitgetheilte eine weitere Stütze.

Für die späteren Phasen der Physostigminwirkung könnte man versucht sein, die Hyperämie als Folge der spastischen Bewegungssteigerung anzusehen. Wir haben erwähnt, dass bei den tetanischen Contractionen des Dünndarms dieser dünn, rund und ganz blass wird. Wenn er hernach erschlafft, so könnte die vermehrte Durchblutung einfach durch secundäre Fluxion zu Stande kommen. Dieser Factor wird vielleicht mit eine Rolle spielen. Auffällig bleibt aber, dass die stärkere Röthung der Darmschlingen oft schon im Anfang der Alkaloidwirkung deutlich wurde.

Bemerkenswerth ist noch, dass wir in einem Versuch uns bemüht haben, durch Splanchnicusreizung (auf dem Wege der Adrenalininjection) die durch Physostigmin erzeugte Hyperämie aufzuheben. Dies gelang erst durch successive intravenöse Einspritzung von 4 mg Adrenalin, während gewöhnlich die anämisirende Adrenalinwirkung schon durch 0,1—0,5 mg Adrenalin erreicht wird.



Physostigminversuch I. Kaninchen II, 5 Tage nach der Operation. Thier lebhaft, frisch. Darmbewegungen vor dem Versuch verhältnissmässig lebhaft, etwas Meteorismus.

2mal 1 mg Physostigmin. salicyl. innerhalb 10 Minuten. Darnach colossale Erregung des ganzen Darms, auch das Coecum betheiligt sich lebhaft. Die Blutfülle des Darms nimmt zu! Die Darmbewegungen haben bei aller Intensität etwas Unzweckmässiges, Uncoordinirtes. Das Thier hat offenbar grosse Schmerzen und ist sehr erregt. Puls langsam. Ausserordentliche motorische Unruhe.

Als Antagonist wird Suprarenin intravenös gegeben. 1 mg bewirkt für einen Moment unvollständige Beruhigung der Bewegungen, keine Anämie.

Ein zweiter Cubikcentimeter Suprarenin beruhigt etwas mehr — keine Anämie.

Ein drittes Milligramm Suprarenin: Vollständiger Stillstand für 5 Minuten, dann wieder erst geringe, dann zunehmende Bewegungen, immerhin deutliche Abschwächung. Keine Anämie.

Nach 2 Minuten 4. Spritze Suprarenin. Darm jetzt völlig ruhig. Lange, über eine Stunde anhaltende, motorische Beruhigung. Die Gefässwirkung ist jetzt ausgeprägt, aber noch immer nicht eclatant. Die Ohren fühlen sich kühl an (was bis nach der 3. Spritze nicht der Fall war). Am Darm ist eine Constriction der Capillaren eingetreten, dagegen sind die etwas grösseren Stämme nicht verengt.

Im Laufe des ganzen Nachmittags bleiben die Bewegungen gering. Es kommt nicht mehr zur Physostigminwirkung.

Hervorzuheben ist aus vorstehendem Versuch noch die Dissociation zwischen Gefässwirkung und motorischer Wirkung.

Diese und einige ähnliche Erfahrungen veranlassen uns, anzunehmen, dass zwischen den vegetativen Bahnen, die die Motilität steuern, und den Gefässnerven des Darms, trotzdem die Motilitätshemmer und die Vasoconstrictoren sicher, die Motilitätserreger und Vasodilatatoren vermuthlich anatomisch nicht zu trennen sind, in functioneller Beziehung doch nur eine lockere Kuppelung besteht. Eine ähnliche Ansicht haben auch Bayliss und Starling u. A. vertreten. Die englischen Autoren wurden dazu geführt durch Nervenreizversuche am todten Thier, bei dem die Circulation also ausgeschaltet war.

Physostigminversuch II im isotonischen Kochsalzbad.

Man sieht ausserordentlich wenig Bewegungen. Allenfalls etwas Pendeln am Dünndarm. Coecum völlig still. Man hat keine bessere Uebersicht über den ganzen Darmtractus als beim Fensterthier.

In Abständen von wenigen Minuten wird 4mal je 1 mg Physostigmin. salicyl. intravenös injicirt. Der Erfolg ist im Vergleich zu Versuch I sehr gering, man sieht weniger von einem allgemeinem Aufruhr und hat ausserdem den Eindruck, als wenn die statthabenden Bewegungen nicht in dem Maasse den Inhalt weiter befördern, wie im Parallelversuch. Nach der letzten Physostigmindosis sind locale Spasmen am Dünndarm und am Colon zu beobachten. Kriechende Bewegungen der Dünndarmschleifen. Verhältnissmässig erscheint sehr wenig Koth.

Vaguslähmer.

Atropin.

Der Mechanismus der peripheren Atropinwirkung gehört zu den complicirtesten pharmakologischen Vorgängen, die wir kennen. Und die Aufklärung der meisten Einzelheiten dieses Mechanismus ist nicht das schlechteste Ruhmesblatt der experimentellen Pharmakologie. Trotzdem



wir also gerade am Darm die Details der Wirkung und die verschiedenen Angriffspunkte des Atropins kennen gelernt haben, kann man noch immer nicht behaupten, dass wir die ganze pharmakologische Physiologie der Atropinwirkung am Darm beherrschen. So kommt es, dass die dem Arzte seit alters bekannte und werthvolle, vorwiegend ruhigstellende Wirkung des Atropins auf den Darm nicht ganz ungezwungen erklärt werden kann. So schreibt u. A. Magnus: „Was man klinisch an beruhigenden Wirkungen des Atropins auf die Darmbewegungen beobachtet hat, beruht höchstwahrscheinlich auf der (schon erwähnten) antagonistischen Aufhebung von durch Gifte und Stoffwechselproducte bedingten Erregungszuständen.“ Auf Grund der analysirenden pharmakologischen Experimente ist bei kleinen und grossen Dosen sowohl eine motorisch-erregende, wie eine lähmende Wirkung des Atropins plausibel. Die ganze Complicirtheit der Wirkung wird in folgendem Résumé von H. Meyer anschaulich gemacht. Da heisst es: Die Wirkungen des Atropins „sind mehrfache, und zwar zum Theil gegensätzliche; vom Auerbach'schen Plexus aus erregend, nach grösseren Gaben durch Lähmung der sympathischen Hemmungsnerven ebenfalls erregend; durch Betäubung der excitomotorischen Vagusendigungen aber erschlaffend und beruhigend. Ist der Vagustonus schon von vornherein nicht hoch, so wird die Atropinisirung an ihm nicht viel ändern, wohl aber wird sie die rhythmischen und reflectorischen Auerbach'schen Entladungen merklich verstärken: Der Effect wird lebhaft gesteigerte Darmperistaltik sein. Umgekehrt, wenn der Vagustonus stark überwiegt (centrale Vaguserregung oder peripherer Vaguskrampf durch Pilocarpin, Neurin etc., durch Bleivergiftung oder auch durch Anämie des Darmes, „spastische Obstipation“), so wird Atropin selbst in kleinen Dosen den Hauptfactor der abnormen tonischen Peristaltik ausschalten und somit Entspannung und Beruhigung des Darmes herbeiführen.“ Zur Erklärung der thatsächlichen klinischen Wirkung sind wir also noch auf Hypothesen angewiesen. In der That kann man ja auf den wirklichen complexen Vorgang der Atropinwirkung am Lebenden, gerade aus den exactesten analysirenden Experimenten, keine bindenden Schlüsse ziehen. Wenn uns durch Magnus gezeigt wird, dass ein in Atropinlösung schwimmendes, isolirtes Dünndarmstück je nach der Concentration der Lösung sich verschieden verhält, dass bei geringen Concentrationen die spontanen Bewegungen angeregt werden, dass sie bei höheren geringer werden und erlöschen — so wissen wir doch nicht, welche Atropindosen wir dem intacten Thier einverleiben müssen, damit eine jenen Experimenten entsprechende Atropinwirkung sich am Auerbachplexus geltend mache. Wir wissen dies um so weniger, als ja das Atropin nicht nur am Auerbachplexus angreift, sondern auch an dem nervösen Steuerungsapparat des Darmes, dessen Mitwirkung in den Versuchen am überlebenden Organ ausgeschaltet wird. Der Status quo der Atropinlehre ist also kurz: Wir kennen verschiedene periphere Wirkungen dieses Alkaloids, die zum Theil gegensätzliche sind. Eine nur unvollständig beantwortete Frage aber ist: Welche dieser Wirkungen prävalirt im gegebenen Falle, wenn wir das Mittel einem Thier oder Menschen in verschiedener Dosis einverleiben.

Bei dieser Lage der Dinge, da in Bezug auf die Synthese der klinischen Atropinwirkung am Darm noch Lücken bestehen, scheint es uns der Mühe werth, gleichsam als casuistischen Beitrag, mitzutheilen, was wir von der Atropinwirkung an dem durch unser Fenster sichtbar gemachten Darm des übrigens intacten Thieres gesehen haben. Es lässt sich das kurz zusammenfassen: Wir haben bei intravenöser Einspritzung von $^1/_2$ bis 12 mg nur beruhigende Wirkungen auf die Darmmotilität gesehen und dies sowohl am unbeeinflussten Darm, als auch, wenn er durch Pilocarpin etc. gereizt war. Der Ausdruck „beruhigend" zeichnet den Vorgang besser als etwa „hemmend". Die Bewegungen werden am atropinisirten Thier langsamer, träger, der Tonus der Darmschleifen lässt nach, und die Frequenz der rhythmischen Vorgänge am Dünn- und Dickdarm wird geringer.

Da das Kaninchen einen niedrigen Vagustonus hat, müsste bei ihm — nach der obigen Hypothese von H. H. Meyer — das Atropin in erster Linie erregend auf die Darmbewegungen wirken. Wir haben nichts gesehen, was dafür spräche.

Bayliss und Starling haben die Angabe gemacht, dass oft grosse Atropindosen (z. B. 30 mg beim Hunde) merkwürdig wenig Eindruck auf den Darm machen. Und Pal sagt, dass Atropindosen, die Vagus und Splanchnicus schon beeinflussen, die Pendelbewegungen und die Peristaltik unverändert lassen. In der That müssen auch wir die Angabe bestätigen, dass es nur schwer oder gar nicht gelingt, durch Atropin einen Darm vollkommen ruhig zu stellen. Es kommt nicht zur Aufhebung aller Bewegungsvorgänge am Dünn- und Dickdarm. Wohl aber wird die Frequenz der Rhythmen beeinflusst. Das gilt für die Pendelbewegungen und gilt noch mehr für die grossen Mischbewegungen des Blinddarms. Gelegentlich ist dabei eine Tonusabnahme deutlich und eine gewisse Trägheit der Zusammenziehungen. Im übrigen werden die Bewegungen nicht, wie man annehmen könnte, bei zunehmender „Beruhigung" allmählich abortiver. Sie bleiben relativ ausgiebig und werden nur seltener. Manchmal ist die Rhythmik besonders regelmässig — in Uebereinstimmung mit den Angaben, die Magnus über die regularisirende Wirkung des Atropins nach Versuchen am isolirten Darm gemacht hat.

Ein Punkt muss noch berührt werden: Man hat für die Blutdrucksteigerung im Beginn der Atropinvergiftung eine Vasoconstriction im Splanchnicusgebiet verantwortlich gemacht — da ja die Gefässe der übrigen Peripherie bekanntlich erschlaffen. Merkwürdigerweise haben wir nun in keinem Falle ein deutlicheres Blasswerden des Darmes am atropinisirten Thier beobachten können. Notirt wurde nur ein momentanes, schnell verschwindendes Erblassen in einem Versuch (VII). Da wir sehr feine Unterschiede in der Durchblutung in unseren ersten Versuchen nicht protokollirt haben, so verdient dieser Punkt noch weitere Studien. Sollte es sich definitiv erweisen, dass das Atropin am Gefässtonus im Splanchnicusgebiet nichts ändert, so müsste nach einer anderen Ursache für die erwähnte Blutdruckerhöhung gesucht werden.

Wir lassen nun einige Versuchsnotizen folgen:

Atropinversuch 1. Kaninchen VII, mittelgross. Versuch 7 Tage nach der Operation. (Am Tage vorher ist ein Hypophysinversuch gemacht — 5 ccm Hypophysin B. W. & C.)



Thier den ganzen Tag über lebhaft, frisst etc. Darmthätigkeit lebhaft.

9 Uhr 30 Min. Abends. Der ganze Darm ist in lebhafter Thätigkeit. Rhythmic segmentations schön, auch Längspendeln. Grosse Mischbewegungen am Coecum. Ein Stück Netz ebenfalls vorliegend. Alle Organe ziemlich lebhaft, aber nicht pathologisch durchblutet. Colon zeigt viele kleine Sacculi; hier wenig Bewegung, kein „Flimmern"; einzelne Säokchen werden träge aus- und eingestülpt.

9 Uhr 45 Min. 1 ccm 2 prom. Atropin. sulf.-Lösung intravenös. Danach Stillstand am ganzen Darm, obwohl das Thier weiter frisst und sich anscheinend wohl fühlt. Jedoch kommt eine Hemmung durch Schmerz bei der nicht ganz glatt erfolgten Injection vielleicht mit in Frage. Nach 3 Minuten wieder lebhafte Dünndarmbewegungen wie vorher, auch Peristaltik. Coecum und Colon still.

9 Uhr 52 Min. Der Magen ist innerhalb 5 Minuten um 1 cm tiefer getreten. Durchblutung im Netz nimmt eher zu. Im Ganzen werden die Bewegungen immer flauer. Dickdarmtheile fast unbeweglich.

9 Uhr 55 Min. Darm steht jetzt fast absolut still. Herzaction etwas beschleunigt. Pupillenwirkung erkennbar.

10 Uhr. Der ganze Darm steht seit 5 Min. absolut still. Soeben eine schnell vorübergehende ausgiebige Bewegung in einigen Dünndarmschleifen. In den folgenden 7 Min. weiter hier und da Dünndarmpendeln, dazwischen Pausen. Dann wieder 4 Min. lang gänzliche Ruhe. Dann 1 Min. lang kleine Bewegungen etc.

10 Uhr 25 Min. Etwas Bewegung am Dünndarm, schnell vorübergehend.

10 Uhr 27 Min. Fängt an, leichte Zuckungen zu bekommen ($^3/_4$ Stunden nach der Injection), liegt sehr ruhig.

10 Uhr 34 Min. wieder vorübergehende Bewegung am Dünndarm.

10 Uhr 38 Min. Zweite Injection von 2 mg Atropin intravenös. (Die Einspritzung geht diesmal von statten, ohne dass das Thier irgendwie darauf reagirt.) Bald darauf werden die Zuckungen lebhafter.

10 Uhr 50 Min. Es ist weiterhin eine Abschwächung der Darmbewegungen deutlich. Jedoch kein absoluter Stillstand. Gelegentlich sind doch geringe Bewegungen am Dünndarm bemerkbar. Meist Mischbewegungen, aber auch Ansätze von Peristaltik. Ab und zu sieht man ein schönes, regelmässiges Längspendeln, dazwischen verschieden lange Pausen, in denen es sistirt. Die Durchblutung am Darm und Netz ist etwas lebhafter geworden.

Am nächsten Tage Thier sehr mobil. Durchblutung am Darm normal. Keine Peritonitis. Lebt noch weitere 12 Tage.

Versuch II. Kaninchen VII. 17 Tage nach Operation. Thier sehr mager, aber lebhaft. Darmbewegungen spontan ziemlich intensiv. Starkes gemischtes Pendeln am Dünndarm. Bisweilen Peristaltik. Grosse Coecalbewegungen. Flimmernde Bewegung an der Pillenmaschine in constanter Richtung auf der einen Seite der sichtbaren Taenie. Stülpbewegungen auf der anderen Seite der Taenie.

9 Uhr 25 Min. Abends 1 ccm 5 prom. Lösung von Atropin sulfur. intravenös.

9 Uhr 35 Min. Kurz nach der Einspritzung war eine momentane, sofort verschwindende positive Tonusschwankung am Sack-Colon zu beobachten. Alle Bewegungen sind noch vorhanden. Jedoch Coecum wesentlich träger. Hyperämie. Thier wird erregt.

9 Uhr 40 Min. Coecum steht still. Auch die Dünndarmmotilität ist viel weniger lebhaft. Dagegen sind die Flimmerbewegungen am Colon schön regelmässig und anscheinend ungemindert. Pupillenwirkung! Grosse Athmung, schnelle Herzaction.

9 Uhr 45 Min. Etwas Koth. Im Ganzen: Ruhigstellung!

Versuch III. Kaninchen IV, grau, klein. Versuch 3 Tage nach der Operation. Thier in guter Verfassung, fressgierig etc. Darm vor dem Versuch in mässiger Thätigkeit.

1 mg Atropin intravenös. Darauf wird im Laufe einiger Minuten die Ruhe am Darm fast vollkommen. Durchblutung ohne Aenderung.



Nach $^1/_2$ Stunde. Schwache Bewegung hier und da. Grosse Pausen. Keine Peristaltik, nur Mischbewegungen.

Versuch IV. Kaninchen II, grosses, kräftiges Thier. Schon am Tage der Operation sehr mobil.

Versuch nach 2 Tagen. Darm in flauer Thätigkeit. Prüfung auf anregende Wirkung kleiner Atropindosen. Es wird gegeben: intravenös 0,5 mg, dann nochmals dasselbe usw. in einer Viertelstunde, im Ganzen $2^1/_2$ mg. Effect besteht in fast völliger Ruhigstellung. Von Anregung der Motilität nichts zu bemerken.

Versuch V. Kaninchen II. Versuch am Operationstag. Darm in mässig lebhafter Bewegung. Thier lebhaft, frisst viel. Der Darm wird durch 1 ccm Suprarenin ruhig gestellt.

10 Min. später 1 mg Atropin intravenös, ohne irgend welchen Effect. 10 Min. später $^1/_2$ mg Atropin sulf. intravenös. Etwas Bewegung setzt ein, hört sogleich wieder auf. Etwas später nochmals 1 mg Atropin intravenös. Darnach noch $^1/_2$ Stunde beobachtet. In dieser Zeit steht der Darm vollkommen still (1 Stunde nach der Adrenalininjection).

Résumé. Etwas störend ist, dass dieser Versuch schon am Operationstage vorgenommen wurde. Eventuell kommt aber dennoch in diesem Versuch zum Ausdruck, dass eine synergische Wirkung von Atropin und Adrenalin in Bezug auf die Darmmotilität existirt. Eine völlige Ruhigstellung für die Dauer einer Stunde durch 1 mg Adrenalin haben wir sonst nicht erlebt.

Versuch VI. Kaninchen I, weiss, mittelgross. Schlechte Narkose. Langes Freiliegen der Därme. Am Nachmittag des Operationstages starke Gefässinjection am ganzen Darm und etwas klares Exsudat.

Am nächsten Tag Därme theilweise verklebt. Serosa an verschiedenen Bezirken getrübt. Darmparalyse. Abends Atropinversuch mit hoher Dosis.

Im Lauf einer Stunde werden successiv 10 mg Atropin. sulf. in 1 prom. Lösung intravenös injicirt. Keinerlei Darmbewegung. Ueberhaupt macht das Gift merkwürdig wenig Eindruck. Keine Krämpfe. Pupille weit.

Nach einer weiteren $^1/_2$ Stunde ist noch keine Bewegung eingetreten. (Es wird jetzt 1 ccm Pituitrin von Parke Davis eingespritzt. Darauf einmal lange Bewegung, sowohl am Dünndarm als am Coecum. Gleichzeitig wird die Athmung sehr oberflächlich, Herzaction ganz klein und irregulär.)

Nachts Exitus. Section Peritonitis. Multiple Magenulcera als Nebenbefund.

Versuch VII. Kaninchen III, gross. Versuch am 6. Tage nach der Operation.

Im Beginn des Versuches ist der unbeeinflusste Darm in flauer Thätigkeit.

6 Uhr 25 Min. 1 mg Atropin. sulf. intravenös. Darm wird für wenige Secunden blasser und still. Die Durchblutung kehrt sogleich wieder. Flaue Bewegungen kehren etwas später wieder.

6 Uhr 20 Min. 1 mg Atropin intravenös. Darm wird sehr still.
6 „ 23 „ 1 „ „ „
6 „ 27 „ 1 „ „ „
6 „ 30 „ 1 „ „ „
6 „ 35 „ 1 „ „ „ Krämpfe.
6 „ 45 „ 1 „ „ „
6 „ 47 „ 1 „ „ „
6 „ 50 „ 1 „ „ „
6 „ 53 „ 1 „ „ „ Darm steht dauernd völlig ruhig.
Durch Hitze (Föhn) werden keine Bewegungen angeregt. Allgemeine Krämpfe.

7 Uhr 5 Min. 1 ccm Suprarenin. Prompt Blässe am Darm, Herzflimmern. Die Krämpfe sistiren prompt. Bald wird die Herzaction kräftiger.

7 Uhr 20 Min. 1 mg Atropin intravenös. Sofort wieder geringe Zuckungen. Vorübergehend eben geringe Bewegung am Colon.

7 Uhr 25 Min. 1 mg Atropin — erhebliche Zuckungen am Darm.

7 Uhr 32 Min. 1 ccm Suprarenin. Prompt Blässe am Darm. Aufhören der Zuckungen. Athmung wird sehr oberflächlich.

8 Uhr wieder Krämpfe.

Weiterhin beobachtet bis 10 Uhr 30 Min. Noch etwa alle 10 Min. Krampfanfälle. Der Darm liegt während der ganzen Zeit still. Jedoch wird um 9 Uhr 15 Min. eine kleine Menge ungeformten Koths ausgestossen.

Kommt in den angeführten Versuchen eine Ruhigstellung des unbeeinflussten Darmes durch Atropin zum Ausdruck, so ist natürlich die ruhigstellende Wirkung noch eklatanter, wenn man die antagonistische Wirkung des Atropins gegen Pilocarpin ausspielt. Geringe Atropindosen genügen, um die Pilocarpinwirkung aufzuheben. Dagegen tritt die Ruhigstellung des Darmes erst bei etwas höheren Dosen ein, als bei Thieren, die vorher kein Pilocarpin erhalten haben. Wir haben in dieser Richtung 3 Versuche angestellt, gehen jedoch nicht näher darauf ein, da dieser Antagonismus ja hinreichend bekannt ist. Einen vierten Versuch, der uns die Aufhebung der Pilocarpinwirkung durch Atropin illustrirt, finden wir übrigens in dem Diagramm, Abb. 1, dargestellt.

Erwähnen wollen wir noch, dass wir in einem Fall an einem Thier, das 30 Min. vorher 1 mg Atropinum sulfuricum intravenös erhalten hatte, durch Einspritzung von 1 cg Pilocarpin eine volle Pilocarpinwirkung erzielen konnten.

Zusammenfassend scheint es uns wichtig, in Bezug auf das Atropin Folgendes zu betonen: Auf Grund der analysirenden Experimente am isolirten Darmstück etc. wird man dazu geführt, den motorisch anregenden Wirkungen des Atropins eine bedeutendere Rolle zuzuschreiben. Indessen besitzen wir noch keine abgeschlossene Kenntniss darüber, in welcher Weise die verschiedenen peripheren Atropinwirkungen im intacten Thier interferiren. Deshalb ist praktisch von Belang, dass nach unseren Versuchen am ganzen Thier die tonuslösende und motorisch beruhigende Wirkungsquote durchaus das Uebergewicht hat. Dasselbe haben verschiedene Experimentatoren mit unvollkommenerer Methodik und unter weniger physiologischen Versuchsbedingungen ebenfalls gesehen. Die klinische Erfahrung spricht im Allgemeinen ebenfalls in dem Sinne, dass die verschiedensten klinisch anwendbaren Atropindosen beruhigend auf die Darmmotilität wirken und tonuslösend. Wenn vereinzelte gegentheilige Erfahrungen veröffentlicht sind, so beruht das eventuell — sofern die Deutung richtig ist — auf abnormen Ladungszuständen im vegetativen Nervensystem, durch die ja erwiesenermaassen die Atropinwirkung wesentlich modificirt werden kann.

Adrenalin-Gruppe.

Adrenalin.

Es ist weiter oben schon von einer synergischen Wirkung von Adrenalin und Atropin die Rede gewesen. Auch der Nebennierenextract ist ein Antagonist der Vagusreizmittel (Cholingruppe) mit dem Unterschied, dass sein Angriffspunkt im sympathischen System liegt. Durch Adrenalin wird der Tonus im sympathischen System gesteigert, und auf diese Weise

kann es eine relative Tonusabschwächung des antagonistischen Vagussystems bewirken. Infolgedessen können Atropin und Adrenalin gleiche oder ähnliche Wirkungen haben. Verschieden aber ist der Mechanismus dieser Wirkungen.

Sympathicusreizung stellt, wie Pflüger gefunden hat, den Darm ruhig. Und dass entsprechend auch das Adrenalin als der physiologische Reizstoff des gesamten Sympathicus die Darmmotilität hemmt, haben verschiedene Forscher nachgewiesen (Boruttau, Pal, Langley). Allerdings liegen auch widersprechende Angaben vor — von Bunch, Magnus und Salvioli, die durch Adrenalin eine Erregung der Darmbewegungen hervorgerufen haben — alle unter pathologischen Versuchsbedingungen. Dass das Adrenalin auch in der Darmwand selbst angreift (Magnus), wurde schon oben erwähnt.

Allgemeiner bekannt als diese motorisch hemmende Wirkung ist die durch Adrenalin bewirkte Vasoconstriction im Splanchnicusgebiet, deren Eintreten durch Controle des Blutdruckes ja leicht bewiesen wird. Es scheint uns aber an der Zeit, darauf hinzuweisen, dass jene andere Wirkung des Adrenalins auf die Motilität des Darmes in der Praxis und Therapie mehr beachtet werden sollte, als es bisher geschieht.

Seitdem Heidenhain das Adrenalin für die Therapie der Peritonitis empfohlen hat, wird es in zunehmendem Umfang, besonders von chirurgischer Seite, bei Peritonitis angewendet. Wir wollen hier davon absehen, dass gegen diese Art „der Blutdruckhebung" sehr oft cardiale Contraindicationen bestehen. Abgesehen davon mag das Adrenalin vorzüglich wirken, wo es sich darum handelt, die Verblutung in das Splanchnicusgebiet zu bekämpfen, es mag in gewissem Grade vielleicht auch antiphlogistisch am Peritoneum wirken können. Aber man sei sich bewusst, dass man mit Adrenalin den Darm ruhig stellt! Man sei darum zurückhaltend mit der „prophylaktischen" Verabreichung von Adrenalin, mit der man eine eventuell zu befürchtende Peritonitis bekämpfen will, und mit der man de facto die Entwickelung eines postoperativen paralytischen Ileus unterstützt. Nur bei ganz strenger Indicationsstellung endlich können wir die Adrenalinmedication beim Collaps des nicht peritonitischen Ileus gelten lassen. Auch in solchen Fällen wird ja in neuester Zeit häufig Adrenalin angewandt. Die wenigsten aber von denen, die das Mittel verordnen, wissen, dass es die Darmbewegungen hemmt. Letzteres ist ja übrigens verständlich im Hinblick auf die widersprechenden experimentellen Angaben.

Nichts prägt einem diese Thatsache lebhafter ein, als ein Versuch an einem Bauchfenster-Kaninchen. Das Experiment ist verblüffend, selbst wenn man das Resultat des Versuchs vorher kennt. Mag der Darm — aus welchem Grunde immer — in der lebhaftesten motorischen Unruhe sein: sobald wir eine kleine Dosis Suprarenin intravenös dem Thier injiciren, erblasst im selben Augenblick der ganze Inhalt des Abdomens, und der Darm steht regungslos still.

Grundverschieden ist der Mechanismus dieser Motilitätshemmung von der jenes anderen Darmberuhigers, des Atropins. Grundverschieden ebenso von der Darmberuhigung durch Morphin, von der weiter unten



die Rede sein wird. Selbst wenn man an die Verschiedenheit der Angriffspunkte einmal nicht denkt, so ist doch das Wirkungsbild dieser verschiedenen Hemmer ein sehr differentes. Wenn man dort beim Atropin und ähnlich bei Morphin von einer Beruhigung, von einer Dämpfung der Darmbewegung sprechen kann, so ist es hier beim Adrenalin ein Bremsen. Es ist wie das plötzliche Auslösen eines starken Hemmungsimpulses.

Andererseits aber ist die Atropinberuhigung, die weniger abrupt eintritt und nicht so absolut ist, bedeutend nachhaltiger. Die Adrenalinwirkung — so grossartig sie ist — verklingt schnell; und auch eine Steigerung der Dosis ändert daran nicht viel, wenn die ganze Menge auf einmal eingespritzt wird.

Recht geringe Dosen genügen im Allgemeinen zur Erzeugung der vollen Adrenalinwirkung (Auspressen des Blutes aus dem Splanchnicusgebiet in einer Weise, dass man das plötzliche Erblassen deutlich sieht und völlige Ruhigstellung des Darms). Die niedrigste hierfür ausreichende Menge für ein Kaninchen liegt etwa bei 0,0001 g. Durch ein Milligramm, d. h. durch 1 ccm der Höchster 1 prom. Stammlösung kann man die Wirkung stets mit Sicherheit erzielen. Die Dauer der Wirkung beträgt bei dieser Dosis etwa 20 Minuten, oft ist sie schon nach kürzerer Zeit abgeklungen; dann setzen mit langsamem Crescendo, zuerst noch von Pausen unterbrochen, manchmal auch ziemlich unvermittelt, die normalen Bewegungsvorgänge am Darm wieder ein. Gleichzeitig kehrt die Durchblutung zur Norm zurück. Jedoch zeigen beide Phänomene, das motorische und das vasomotorische, in zeitlicher Hinsicht eine gewisse Unabhängigkeit von einander.

Eine Ausnahme haben wir kennen gelernt, wo das Adrenalin nicht so prompt hemmend und anämisirend auf den Darm wirkt, wie sonst. Sie kommt zur Beobachtung an dem durch Physostigmin erregten Darm. In einem Versuch, der auch schon bei der Besprechung des Physostigmins erwähnt wurde, hatte ein Kaninchen 2 mg Physostigminsalicylat intravenös erhalten. Darnach waren 3 mg Suprarenin bis zur deutlichen, 4 mg bis zur vollständigen Sympathicuswirkung nothwendig. Besonders auffällig war, dass auch die Anämisirung des Darmes durch Adrenalin in diesem Fall schwerer zustande kam. In Folge dessen gewannen wir den Eindruck, dass das Physostigmin nicht nur für die Motilität des Darmes, sondern auch auf vasomotorischem Gebiete ein Antagonist des Adrenalins ist (vergl. weiter oben). In Bezug auf den Antagonismus, Hypophysin-Adrenalin, verweisen wir auf Hypophysinversuch I weiter unten.

Ein Wort muss noch über den Tonus gesagt werden. Wir haben nicht beobachten können, dass in unseren Versuchen in constanter Weise parallel gehend mit der Ruhigstellung und Anämisirung eine bestimmte Tonusveränderung am Darm eingetreten wäre. Manchmal schien der Tonus vermindert, oft garnicht verändert, manchmal aber vermehrt. Vielleicht ist für den Tonus von Belang, in welcher Bewegungsphase die verschiedenen Darmtheile von der plötzlichen Hemmung überrascht werden — ein Phänomen, das in Zusammenhang stehen könnte mit der von Magnus näher studirten refractären Periode des Darmmuskel-



schlauches. Die Hypothese, dass ein und dieselbe Substanz je nach der Bewegungsphase des Darmes, während welcher sie zur Wirkung gelangt, verschiedene Resultate zeitigen kann, geht auf Versuche von Dixon zurück. Dieser zeigte, dass Milchsäure je nach dem jeweiligen Zustande des Froschmagens entweder Erschlaffung oder Tonuszunahme bewirken kann. Und gerade vom Adrenalin berichtet Magnus, dass es in einem seiner Versuche am überlebenden Dünndarm Tonuszunahme bewirkte, im Gegensatz zum gewöhnlichen Befund.

Bei einem Adrenalin-Einlauf, den wir applicirten, blieb die ruhigstellende Wirkung mehr auf Rectum und Colon beschränkt, während der Dünndarm nicht erkennbar beeinflusst wurde. Bei dem schnellen Zerfall, dem das Adrenalin im Körper unterliegt, ist eine solche locale Beschränkung der Wirkung nicht besonders merkwürdig.

Wir lassen in aller Kürze ein paar Versuchsnotizen folgen.

Adrenalinversuch I. Kaninchen II. Am Operationstag.

1 ccm Suprarenin intravenös bewirkt sofortigen absoluten Stillstand des Darmes und starke Anämisirung des Bauchinhalts. Vorher lebhafte Peristaltik.

Versuch II. Kaninchen II. 5 Tage nach der Operation.

Darm wird erst durch 2 mg Physostigmin. salicylicum in lebhafte Unruhe versetzt. Als die Wirkung voll ausgebildet ist, wird 1 ccm Suprarenin (= 1 mg) intravenös gegeben. Resultat: Schnell vorübergehende unvollständige Beruhigung der Bewegungen, keine Anämie.

Ein zweites Milligramm Suprarenin beruhigt etwas mehr. Keine Anämie.

Nach einem dritten Milligramm Suprarenin tritt vollständiger Stillstand ein für 5 Minuten. Dann wieder geringe Bewegungen, allmählich zunehmend. Immerhin sehr deutliche Abschwächung. Keine Anämie.

Nach der 4. Spritze Suprarenin (1 mg) wird der Darm völlig ruhig. Die völlige motorische Beruhigung hält etwa eine halbe Stunde an. Doch bleibt der Darm eine ganze Stunde lang noch sehr ruhig (vereinzelte schwache Bewegungen). Auch darnach im Laufe des ganzen Nachmittags bleiben die Bewegungen flau. Es kommt nicht mehr zur Physostigminwirkung.

Was die Gefässwirkung betrifft, so war sie nach dem vierten Milligramm ausgeprägt, aber noch immer nicht so eclatant wie gewöhnlich.

Versuch III. Kaninchen II. 8 Tage nach der Operation.

Heut sehr starke Bewegungen, besonders auch am Coecum. Intensive Contractionen. Dabei nicht zu befriedigende Fressgier.

2 Uhr. 0,1 ccm Suprarenin + 0,9 NaCl physiolog. wirkt prompt. Darm still und blass. Vollständiger Stillstand dauert 7 Minuten. Dann langsame Rückkehr des Blutes. Gleichzeitig erst geringe Bewegungen am Dünndarm, später auch am Dickdarm.

2 Uhr 30 Min. 0,5 mg Atropinum sulfuricum + 0,1 mg Suprarenin intravenös. Wirkung 10 Minuten.

2 Uhr 55 Min. 1 mg Atropin + 0,1 ccm Suprarenin, Stillstand dauert 20 Minuten.

Diese Versuche sind nicht einwandsfrei zu verwerthen als Basis für den Synergismus Atropin-Adrenalin, weil bei den letzten Injectionen eine Nachwirkung von den vorhergehenden nicht sicher negirt werden kann.

Wohl aber ist dieser Versuch wichtig für die Frage, ob kleine Atropindosen die Darmmotilität anregen. Die sehr geringen Adrenalindosen hätten durch eine solche Atropinwirkung eventuell unwirksam werden müssen. Statt dessen wurde die Adrenalinwirkung eher verstärkt.



Versuch IV. Kaninchen III. 5 Tage nach der Operation.

0,0001 Adrenalin prompt wirksam. Völlige Ruhigstellung dauert 10 Minuten

Versuch V. Kaninchen III. 7 Tage nach der Operation.

Minimaldosen-Versuch.

0,00001 Suprarenin intravenös — keine deutliche Wirkung.

Nach 30 Minuten: 0,00005 Suprarenin intravenös — keine deutliche Wirkung.

Nach 30 Minuten: 0,0001 Suprarenin intravenös, prompte, kurz anhaltende Wirkung.

Versuch VI. Versuch im isotonischen Bad.

3 mg Suprarenin intravenös. Die Wirkung ist ganz undeutlich und schwer zu erkennen.

Ein paar weitere Versuche, die nichts Besonderes bieten und nur dasselbe wie die erwähnten erkennen lassen, übergehen wir.

Nicotin (puriss. Merck).

Das Nicotin mit seinen vielfachen Wirkungen auf das gesamte vegetative Nervensystem, mit seiner von Langley gefundenen besonderen Affinität zu den Intermediärganglien der autonomen Bahnen darf keinesfalls einfach in Parallele gestellt werden mit dem Adrenalin. Dennoch fügen wir hier eine kurze Mittheilung über das Nicotin ein, weil in zwei Versuchen mit hoher Dosis am Darm ausschliesslich die Sympathicuswirkung hervortrat und der Eindruck durchaus analog dem eines Adrenalinversuchs war. Auch in der Magnus'schen grossen Arbeit über Wirkungsweise und Angriffspunkt einiger Gifte auf den überlebenden Dünndarm der Katze werden ja übrigens die Nicotinversuche der Besprechung des Adrenalins angereiht. An den vom Auerbach'schen Plexus befreiten Darmplatten verursacht nach Magnus das Nicotin eine Hemmung ähnlich der des Adrenalins; und es verhielt sich weiterhin auch als Antagonist der Cholinsubstanzen, dem hemmenden Adrenalin verwandt.

Die motorisch erregende Wirkung des Nicotins auf den Darm ist durch eine Reihe von zum Theil schon älteren Arbeiten bekannt. Sie hat ihre Ursache einerseits in einer Erregung des Auerbach-Plexus, wie auf Grund früherer Versuche schon indirect geschlossen wurde, bis Magnus den directen Beweis dafür brachte. Andererseits wirkt ebenfalls motilitätssteigernd die durch Nicotin gesetzte Unterbrechung der sympathischen Hemmungsbahn (Langley). Dem Eintritt dieser Lähmung der splanchnischen Intermediärganglien soll nun nach Langley eine kurze Erregung vorausgehen, die sich entsprechend als Hemmungsimpuls am Darm wirksam zeigen muss. Dieser letzte Factor der Nicotinwirkung scheint nun nach unseren Versuchen bei Anwendung hoher Dosen am vollständigen Thier der dominirende zu sein. Aehnliches hat auch Bunch gefunden. Er giebt an, dass die Nicotininjection wirke wie Reizung des Nervus splanchnicus. Und Bayliss und Starling sahen nach Nicotininjection ebenfalls eine vollständige, aber allerdings vorübergehende Hemmung der Pendelbewegungen. Es scheint nun, dass bei hohen Dosen diese Hemmung durchaus überwiegt und auch längere Zeit anhält.

Unsere Nicotinversuche haben nur toxikologisches Interesse und zunächst keine praktische Bedeutung. Ueber Versuche mit niedrigen Nicotindosen verfügen wir vorläufig nicht.

Wir machen noch aufmerksam auf die in Versuch II hervortretende Dissociation zwischen motorischer und vasomotorischer Splanchnicuswirkung.

Nicotinversuch I. Kaninchen VIII. 14 Tage nach der Operation.

In bester Verfassung. Fast ausschliesslich Dünndarmschlingen durch das grosse Fenster sichtbar. Dünndarm in lebhaftem gemischtem Pendeln. Peristaltik ist heut am Dünndarm besonders gut zu beobachten. Man sieht dicht aufeinander folgende Schübe von peristaltischen Wellen, die breiige Inhaltsmassen fortbewegen. Die Richtung der Wellen ist stets die gleiche (analwärts), Coecum nur wenig sichtbar, macht grosse Hin- und Herbewegungen in langsamem Tempo. Durchblutung normal.

8 Uhr 45 Min. Abends werden intravenös 0,3 ccm einer 5proc. Nicotinlösung (Nicotin. purissimum Merck) injicirt, d. i. 15 mg Nicotin. Es tritt momentan höchstgradige Blässe und absolute Bewegungsruhe am ganzen Darm ein. Fast gleichzeitig macht das Thier ein paar forcirte Athembewegungen. Dann treten einige tonische Zuckungen der Körpermusculatur auf, und 3 Minuten nach der Injection tritt der Exitus ein.

Nach dem Tode treten an dem noch blassen Darm Bewegungen auf, die vollkommen incoordinirt sind. Vielfach Spasmen am Dünndarm, die auch stationär bleiben. Während das Darmparenchym noch blass bleibt, werden die sichtbaren Gefässe allmählich voller, blauer. Man sieht jetzt hie und da rückläufige Bewegungswellen am Dünndarm. Der Tonus der Darmmuscularis scheint erhöht.

Die Bewegungen dauern bis 20 Minuten nach dem Tode. Die postmortalen „Rollbewegungen“ sind nicht lebhafter als eine lebhafte Thätigkeit in vivo — aber sie sind anders. Es kommt hier scheinbar Antiperistaltik am Dünndarm zur Beobachtung.

Versuch II. Kaninchen VIII. 9 Tage nach der Operation. Thier mobil. Mässig lebhafte Darmbewegungen.

7 Uhr 15 Min. Abends Injection subcutan von 0,1 einer 5 proc. Lösung von Nicotinum purissimum Merck (= 5 mg).

Nach 4 Minuten tritt ziemlich plötzlich eine Bewegungshemmung am ganzen Darm ein. Das Längspendeln verstummt zuletzt. Kurz nachdem eine völlige Bewegungsruhe eingetreten ist, kommt es schnell zu einer sehr starken Anämisirung des ganzen Darmes. Der ganze Darm erblasst. Die grösseren Gefässe, speciell im Netz, behalten wohl ihren vorigen Tonus, dagegen scheint ein maximaler Spasmus der kleineren Gefässe eingetreten zu sein.

Gleichzeitig mit diesen Phänomenen am Darm bildet sich eine starke Bradycardie aus.

7 Uhr 23 Min. (nach 8 Min.). Der Gefässspasmus löst sich langsam, der Dünndarm gewinnt nach und nach wieder einen schwach rosa Ton.

7 Uhr 27 Min. Erste schwache kleine Bewegung an einer Dünndarmschleife.

7 Uhr 30 Min. Herzaction wieder frequenter. Andeutung von Pendeln an einer Dünndarmpartie.

7 Uhr 45 Min. Herz normal, eher schon überfrequent.

7 Uhr 50 Min. Erste geringe Coecalbewegung.

8 Uhr 10 Min. Rückkehr zu normalen Verhältnissen. Thier frisst wieder (während es auf der Höhe der Wirkung durchaus apathisch war).

8 Uhr 15 Min. Erste leichte Peristaltik am Dünndarm.

9 Uhr 15 Min. bis 9 Uhr 30 Min. Thier frisst. Herzaction frequent. Am Darm normale Durchblutung (eher etwas Hyperämie) und ziemlich lebhafte Darmbewegungen. Doch hat man nicht den Eindruck gesteigerter Motilität. Koth ist seit der Injection nicht ausgestossen worden.

Am nächsten Morgen: Thier mobil. Ueber Nacht kleine Menge gewöhnlich geformten Kothes.



Coffein.

Das Coffein wird von H. H. Meyer zu den „sympathicomimetrischen“ Körpern gerechnet, d. h. zu einer Gruppe von Substanzen, in deren Wirkungssyndrom Erscheinungen sympathischer Reizung unter anderen hervortreten. In Uebereinstimmung hiermit sahen wir in zwei orientirenden Coffeinversuchen die Symptome der splanchnischen Hemmung — kurz dauernde Blässe und vorübergehende völlige Ruhigstellung des Darmes. Dieser Hemmungsperiode folgte eine Zeit, in der die Bewegungen eher ein wenig gesteigert waren. Das bei weitem deutlichere Phänomen war jedenfalls die prompte Hemmung der Bewegungen. Wir müssen uns daher der Ansicht von Nasse anschliessen, der die unzweifelhaft die Darmbewegungen anregende Wirkung, die der Kaffee bei vielen Menschen zeigt, nicht dem Coffein zuschreibt, sondern vor allem anderen im Kaffee enthaltenen Stoffen — Pyridinsubstanzen, Röstproducten etc. Die Menschen, die ihre leichte habituelle Obstipation durch starken Kaffee bekämpfen, werden sich also auch des coffeinfreien Kaffees bedienen können, sobald gegen reichliche Coffeinaufnahme Contraindicationen vorliegen.

Coffeinversuch I. Kräftiges graues japanisches Männchen No. IX.

Versuch schon 2 Tage nach der Operation — wegen eben beginnender Peritonitis. Abdomen aufgetrieben. Allgemeine Hyperämie. Leicht trübes Exsudat. Hier und da schon ein paar Flecken fibrinöser Auflagerung. Darmbewegungen ziemlich lebhaft.

9 Uhr Abends. 1 ccm 20 proc. Lösung von Coffeinonatrium benzoicum intravenös. Sofort Aufregungszustand des Thieres. Mächtige Hyperpnoe. Starke frequente Herzschläge. Darm erblasst sofort bei der Injection, jedoch nicht maximal. Bald tritt absolute Bewegungsruhe ein.

9 Uhr 5 Min. beginnt Haustralbewegung am Colon, gleich wieder ziemlich lebhaft.

9 Uhr 8 Min. Sanftes Pendeln am Dünndarm.

9 Uhr 12 Min. Erste schwache Coecalbewegung nach der Injection.

9 Uhr 20 Min. Lebhaftes Querpendeln am Dünndarm. Urin!

9 Uhr 23 Min. Urin!

9 Uhr 28 Min. Urin! Etwas Koth. Peristaltik am Dünndarm. Das Pendeln ist sehr lebhaft. Frisst.

9 Uhr 30 Min. Reichlich ungeformter Koth. Die gesammte Darmbewegung ist jetzt eher lebhaft. Die Durchblutung wie zu Anfang des Versuches.

Epikrise. Dieser Versuch wurde zwar an einem pathologischen Object ausgeführt, da das Thier eine beginnende Peritonitis hatte, an der es am nächsten Tage einging. Indessen kam die Hemmungswirkung an dem geröteten und lebhaft bewegten Darme vielleicht besonders deutlich zum Ausdruck. Die Frage nach der später folgenden Motilitätsanregung bleibt offen.

Versuch II. An demselben Thier. Etwas später.

9 Uhr 35 Min. 0,2 ccm der 20 proc. Coffeinnatrium-Lösung subcutan in die Bauchhaut injicirt. Darm fast sofort absolut still, obwohl das Thier lebhaft weiter frisst und sich psychisch durch die Injection in keiner Weise alterirt zeigt.

9 Uhr 37 Min. Ansatz zu einer Coecalbewegung. Thier frisst dauernd. Darm etwas blasser geworden.

9 Uhr 39 Min. beginnen kleine Coecalbewegungen.

9 Uhr 40 Min. Pendeln am Dünndarm. Koth! Herz frequent.

9 Uhr 45 Min. Alle Bewegungen vorhanden, aber schwach.

9 Uhr 53 Min. Auffällige Hyperpnoe. Darmbewegungen mässig lebhaft.



10 Uhr 4 Min. 0,8 ccm Pituitrin Parke Davis intravenös. Darm sofort ganz bleich. Erst ein paar flache Bewegungen, eine stürmische Blasenentleerung, dann steht der ganze Darm still. Herzthätigkeit langsam, Puls oberflächlich und klein. Oberflächliche Athmung.

10 Uhr 6 Min. Blässe lässt etwas nach. Sanfte Bewegungen fangen an. Athmung wird tiefer.

10 Uhr 9 Min. Darm steht wieder absolut still. Durchblutung geringer als vor dem ersten Versuch, stärker als zu Beginn der Pituitrinwirkung.

10 Uhr 27 Min. Herzaction jetzt frequent. Darmbewegungen eher gewöhnlich.

Am folgenden Tage Exitus: Peritonitis.

Versuch III. Kaninchen X. Weissgrauer Scheck. 9 Tage nach der Operation Thier mobil. $^1/_2$ Stunde vor dem Versuch war 0,8 ccm Hypophysin B. W. & Co. eingespritzt worden.

10 Uhr 45 Min. Träge Darmthätigkeit. Darm ziemlich blass. Injection von 0,2 ccm Coffeinonatrium benzoicum intravenös.

Erste Wirkung: Darm wird noch blasser. Dann entwickelt sich sehr schnell ein bedrohlicher Zustand mit sehr frequenter Herzaction, mächtiger Hyperpnoe, tetanischen Krämpfen bis zum Zwerchfellkrampf. Nach Abklingen der Krämpfe erholt sich das Thier. Der Darm bleibt noch auf lange Zeit absolut ruhig. Bis eine Stunde nach der Injection erfolgt nicht die geringste Bewegung im Abdomen. (Mitwirkung psychischer Hemmung.)

Bei der sehr starken und anhaltenden Hemmung in diesem Versuch spielen auch psychische Factoren eine Rolle (vergl. hierzu Mittheilung IV). Nur zum Theil darf die Motilitätshemmung auf das Coffein bezogen werden.

Pituitrin.

Das Pituitrin lässt sich seiner Darmwirkung nach keiner der besprochenen Substanzen zwanglos anreihen. Die Wirkungen sind zum Theil widersprechende. Auch an anderen Organen und in anderen Experimentalreihen sind ja etwas widersprechende Pituitrinwirkungen gefunden worden. Bald wirkt es adrenalinähnlich, bald autonomerregend etc.; wir gehen darauf hier nicht ein. Der Grund für das unscharf umrissene Wirkungsbild liegt darin, dass der Hypophysenextract kein chemisch definirter Körper ist, sondern offenbar verschiedene Substanzen enthält, die auf die vegetativen Nerven einwirken (vergl. H. H. Meyer).

Unsere Versuche wurden angestellt mit dem Präparat von Burroughs Welcome & Co. „Extractum Hypophysis ex infundibulo“ in sterilen Ampullen. In einigen Fällen wurde auch das Pituitrin von Parke Davis angewandt.

Am ehesten liesse sich das Pituitrin nach unseren Versuchen der Cholingruppe anreihen. In der Mehrzahl der Versuche sahen wir eine bedeutende Anregung der Darmbewegungen kurz nach der intravenösen Einspritzung des Mittels. In einigen Versuchen blieb diese Wirkung aus, ohne dass wir dies erklären könnten.

Dagegen verursacht andererseits das Pituitrin ein Erblassen des Darmes, ähnlich dem Adrenalin. Dies Erblassen ist nicht sehr stark, ist meist flüchtig, oft von einer secundären Hyperämie gefolgt; bisweilen bleibt die Anämie auch länger bestehen.

Gelegentlich sieht man eine Erscheinung, die mit Rücksicht auf die

antagonistische Theorie des vegetativen Nervensystems etwas paradox erscheint: Nämlich starke Bewegungen bei gleichzeitiger Anämie des Darmes.

Bei der in der Mehrzahl der Versuche hervortretenden starken Anregung der Darmbewegungen lässt sich jedoch auch darum kein Vergleich mit der Pilocarpin- oder Physostigminwirkung durchführen, weil uns aufgefallen ist, dass die durch Hypophysenextract ausgelösten Darmbewegungen trotz der Steigerung etwas Coordinirtes behalten. Das Krampfige, Pathologische der Pilocarpinbewegungen tritt hier nicht hervor. Hier sind nicht diese Spasmen, die den Darminhalt festklemmen, nicht diese Contractionen, die fruchtlos in entgegengesetzter Richtung gegeneinander laufen. Die Motilität ist zweckmässiger, zeigt nicht diese Energievergeudung und erscheint vielmehr wie eine blosse Steigerung des Physiologischen.

Ganz ohne Unordnung und Unregelmässigkeiten geht es freilich auch bei der Pituitrinwirkung nicht ab, wenn man genauer hinschaut. Dies illustrirt zum Beispiel auch das Diagramm Fig. 2. Aber diese Unregelmässigkeiten sind geringfügig im Vergleich zu dem so wesentlich anderen Bild der Darmthätigkeit, das durch eine Pilocarpininjection hervorgerufen wird.

Das Hypophysin scheint demnach berufen, zur Anregung von Darmbewegungen in der Therapie eine Rolle zu spielen. Und wenn auch in einzelnen Versuchen die Wirkung ausblieb, möchten wir doch annehmen, dass es in der Obstipationstherapie Verwendung finden wird. Klinisch ist jüngst bereits aus der Sellheim'schen Klinik berichtet worden, dass Pituitrin bei peritonitischer Darmparalyse in einigen Fällen Darmperistaltik ausgelöst hat (Klotz*).

Als Nebenbefund von gynäkologischem Interesse erwähnen wir, dass bei einem unserer Kaninchen, das sich etwa in der Mitte der Schwangerschaft befand, nach intravenöser Einspritzung von 2 ccm Hypophysin B. W. & Co. innerhalb 5 Min. Abort eintrat.

Hypophysinversuch I. Kaninchen II. 6 Tage nach der Operation. Thier frisch, normale Darmbewegungen.

Hypophysenextract B. W. & C. 1 Ampulle intravenös (= 1 ccm). Darnach im ersten Moment geringe Anämisirung, später eher Hyperämie. Gleich nach der Injection verstärkte Bewegung. Die Bewegungen haben jedoch nichts Uebertriebenes, erscheinen zweckmässig und coordinirt. Bald wird Koth gefördert, der weicher ist als gewöhnlich. Die Darmbewegungen zeigen Pausen. Es ist nicht das unausgesetzte Wühlen wie bei Physostigminwirkung, dabei sehr reichliche Kothförderung.

Nach ca. 10 Min. wird eine zweite Spritze Hypophysin intravenös gegeben. Stuhlproduction weiter gesteigert. Darmbewegungen weiter lebhaft und kräftig, coordinirt, mit Pausen.

Gleichzeitig mit dieser ausgiebigen diarrhoischen Defäcation erfolgt Abortus 5 Min. nach der 2. Injection.

$^{3}/_{4}$ Stunden nach der zweiten Injection 1 ccm Suprarenin — genügt zur prompten Anämisirung und vollständigen Ruhigstellung des Darmes. Sofort darnach wieder 1 ccm Hypophysin — wodurch die Adrenalinwirkung nur mässig abgeschwächt wird.

Versuch II. Kaninchen III. 2 Tage nach der Operation. Thier wegen einer Nachblutung bei der Operation etwas matt. Darmbewegungen träge.



1 ccm Pituitrin Davis intravenös Mittags. Darnach motorische Erregung am Darm, bald Koth mit etwas Schleim. Gleichzeitig Anämisirung. Im Laufe des Nachmittags reichlich schleimig diarrhoischer Koth (vorher war der Koth auffallend trocken gewesen [Blutverlust?]).

Versuch III. Kaninchen III. Am selben Tage Abends.

1 ccm Pituitrin Parke Davis intravenös. Erneute motorische Erregung. Koth nach 5 Min. Anämisirung nicht recht deutlich. Nach 1/2 Stunde vermehrte Durchblutung.

Versuch IV. Kleines, graues Kaninchen No. IV. 3 Tage nach der Operation.

9 Uhr 15 Min. Abends. 1 ccm Pituitrin Parke Davis intravenös. Kurze vorübergehende Blässe am Darm. Nicht deutliche Bewegungssteigerung. Dabei kurz nach der Injection reichlich Koth und energische Blasenentleerung (Zweckmässigkeit der Bewegungen). Tonuserhöhung am Coecum.

Gleichzeitig schwere Allgemeinsymptome. Flache Athmung. Sehr schwache Herzaction. Thier regungslos, cyanotisch. Herzstoss klein, irregulär.

Am nächsten Tag Exitus. Keine anatomische Todesursache.

Versuch V im isotonischen Kochsalzbad. Injection von 1 ccm Pituitrin Parke Davis. Es liess sich kein Urtheil über die Wirkung gewinnen. Anämisirung war nicht zu beobachten. Eine gewisse Bewegungsverstärkung war angedeutet.

Versuch VI. Kaninchen VII, hasenfarbig, mittelgross. Versuch 6 Tage nach der Operation. Vor dem Versuch ziemlich lebhafte Motilität. Thier frisch.

9 Uhr 15 Min. Abends. 1 ccm Hypophysin B. W. & C. ins Ohr (theils subcutan, theils intravenös). Sofortiges Erblassen des vorher ziemlich lebhaft durchbluteten Gekröses. Bald kehrt das Blut zurück.

9 Uhr 20 Min. Ausgiebige Blasenentleerung und Kothproduction.

9 Uhr 30 Min. Zweiter Cubikcentimeter Hypophysin intravenös. Momentane, schnell vergehende Abblassung. Keine markante Bewegungssteigerung.

9 Uhr 40 Min. Dritter Cubikcentimeter Hypophysin (zum Theil subcutan).

9 Uhr 45 Min. Sehr energische Bewegungen aller Art. Durchaus coordinirt. Colossale Bewegungen des Coecums (unter hörbarem Gurren). Thier liegt ruhiger als sonst, als wenn es irgend welche unangenehme Sensation hätte. Es folgt Koth mit etwas Schleim.

9 Uhr 55 Min. Vierter Cubikcentimeter intravenös.

10 Uhr 7 Min. Fünfter Cubikcentimeter intravenös. Darm wird vorübergehend blasser. Bewegungen dauernd lebhaft.

10 Uhr 10 Min. Koth mit Schleim. Dauernd tüchtige Peristaltik am Dünndarm. Coecum jetzt etwas ruhiger, ziemlich leer und schlaff. Aufhören der Beobachtung.

Während der Nacht wird reichlich normaler diarrhoischer und nicht schleimreicher Koth producirt.

Am andern Morgen Thier durchaus lebhaft, frisst etc. Darmthätigkeit am ganzen Tag lebhaft.

Versuch VII. Kaninchen IX, vergl. Coffeinversuch No. II bei beginnender Peritonitis. 0,8 Pituitrin Parke Davis intravenös. Darm sofort ganz bleich. Erst ein Paar lebhafte Bewegungen, eine stürmische Blasenentleerung. Weiterhin Hypermotilität am Darm.

Versuch VIII. Kaninchen X. 9 Tage nach der Operation. In vorzüglicher Verfassung. Vergl. auch Diagramm No. 2 und Morphiumversuch No. 2.

Darm vorher durch Morphin ruhig gestellt.

10 Uhr 15 Min. Abends. 0,8 Hypophysin Borroughs Welcome intravenös. Sofort Blässe am Darm. Puls klein und langsam. Gleichzeitig mit dem ersten Erblassen eine mächtige Bewegung des Coecum und Colon. Dann steht der Darm wieder still. Athmung flach. Des Weiteren zeigt sich die Morphinwirkung am Dickdarm nicht aufgehoben.



Versuch IX. Kaninchen X. 11 Tage nach der Operation. Thier in bester Verfassung. Beobachtung ausschliesslich vom Coecum und Colon (Böhm'sche Stelle). Vergl. Morphinversuch No. 3 und Diagramm No. 3.

Darm vorher durch Morphin ruhig gestellt.

10 Uhr 45 Min. 1 ccm Hypophysin Borroughs Welcome & Co. subcutan in die Bauchdecken.

Nach 10 Minuten treten sehr energische pro- und antiperistaltische Wellen auf. Sie werden häufiger. Während unter der Morphinwirkung in 5 Minuten 0—1 Bewegung registrirt wurde, treten jetzt in 5 Minuten 14 Bewegungen auf. Im Laufe der nächsten 40 Minuten klingt diese Bewegungssteigerung ab. Während der Motilitätssteigerung ist der exacte Wechsel zwischen pro- und antiperistaltischen Wellen verschiedentlich umgestossen. Häufig frustrane Ansätze zu Contractionen am Sphincter coeco-colicus. Die Coecalbewegungen sind aber wohlausgebildet, nicht atypisch und lassen sich gut zählen, sie sind energisch, dazwischen kurze Pausen markirt (während des ganzen Hypophysinversuchs frisst das Thier nicht).

Anhangsweise bemerken wir, dass wir im Anschluss an unsere Pituitrinversuche im Hinblick auf die Basedow-Diarrhoen und um weiterhin die Wirkung der Hormone am Darm zu studiren, auch mit Thyreoidin Versuche anzustellen beabsichtigten. Uns stand leider bisher kein geeignetes Präparat zur Verfügung. Von dem im Handel befindlichen gelösten Thyreoidin Poehl haben wir einmal im Laufe von 20 Minuten successiv 12 ccm intravenös eingespritzt, ohne am Darm irgend eine Wirkung zu sehen. (Kaninchen III, 5 Tage nach der Operation.)

Morphin-Gruppe.

Wenn wir bisher von Giften gehandelt haben, die vorwiegend durch ihre Wirkung auf das periphere vegetative Nervensystem charakterisirt sind, so fügen sich die Opiumalkaloide mit ihrer centralen Cardinalwirkung nur als selbständige Gruppe den bisherigen Besprechungen an.

Die stopfende Wirkung des Morphins — denn dass die Darmwirkung des Morphins eine stopfende ist, braucht nicht bewiesen zu werden — hat verschiedene Erklärungen gefunden. In einer Zeit, wo man noch nicht bemüht war, den Mechanismus einer solchen gegebenen Wirkung am Darm genauer zn analysiren, nahm man schlechthin an, dass während der Morphiumwirkung gegenüber der Norm ein Minus an Bewegungen des Darmes statthat. Dies gilt vom Menschen, und dies gilt vom Kaninchen, bei dem unter allen Versuchsthieren die Morphinwirkung der beim Menschen am ähnlichsten ist.

Beim Hunde bewirkt Morphin ja bekanntlich Erbrechen und Diarrhoe. Er ist deshalb für das Studium dieser Wirkungen ungeeignet. Auch bei Katzen spielt die erregende Quote der Opiate eine grössere Rolle als beim Menschen und beim Kaninchen.

Es kann nicht wundernehmen, wenn durch Experimente am Hundedarm andere Resultate gewonnen werden, als bei Kaninchen. Aber auch wenn wir davon absehen, so haben die sehr zahlreichen experimentellen Untersuchungen über die Darmwirkung des Morphins noch keine Klarheit geschaffen. Die Angaben der verschiedenen Forscher enthalten kaum vereinbare Widersprüche. Und nur eines scheint mit Sicherheit erwiesen — dass die Wirkungsweise eine ziemlich complicirte ist.

Viele Versuche sprechen für ein Angreifen des Morphins in der Darmwand selbst. So kam eine Motilitätsberuhigung durch Morphin an Salvioli's isolirtem und künstlich durchblutetem Dünndarm zu Stande etc. So constatirten Jakobij, Spitzer im Thierexperiment, sowie auch klinische Forscher am Menschen, dass das per os verabreichte Opium die Ruhigstellung des Darmes vollkommener bewirkt als bei subcutaner Applicationsweise.

Erklärt wurde diese in der Darmwand selbst angreifende Wirkung auf zweierlei Art. Einmal durch motorische Lähmung (des Auerbach-Plexus). Zweitens aber durch eine Herabsetzung der Darmsensibilität — wodurch der die Peristaltik anregende Reiz des Chymus unwirksam werden soll. Die letzte Annahme stützt sich besonders auf die Versuche von Spitzer, der am morphinisirten Darm (des Frosches!) die Empfindlichkeit für schmerzhafte Reize (Pfefferextract) herabgesetzt fand. Eine weitere Stütze sollen Spitzer's Versuche am Kaninchen bilden, in denen sich Vagusreize an einer abgebundenen, mit Morphinlösung gefüllten Darmschlinge unwirksam zeigten, während der übrige Darm mit Bewegungssteigerung reagirte. Dieser Versuch ist nicht mehr ganz verbindlich, seit von Bayliss und Starling gezeigt ist, dass alles Anbringen von Klemmen, Ligaturen etc. die Darmmotilität an sich schädigt. Indessen sah auch Nothnagel, dass unter Morphinwirkung der Kochsalzreflex gestört war, so dass der in der Darmwand gelegene sensibel-motorische Reflexbogen an irgend einer Stelle unterbrochen oder gehemmt sein musste. Das Nothnagel'sche Experiment wurde nicht von allen Nachprüfern bestätigt (Pohl).

An zweiter Stelle nennen wir Versuche, die auf eine Reizung des Sympathicus hinweisen, sei es der splanchnischen Endigungen in der Darmwand, sei es der medullären sympathischen Centren. (Nothnagel, Spitzer, Pal u. Berggrün, Pal.) Demgegenüber zeigte Magnus, dass eine Morphinstopfung noch eintritt nach vollständiger operativer Vernichtung der splanchnischen Hemmungsfasern — womit noch nicht erwiesen ist, dass eine Reizung der letzteren am normalen Thier nicht doch eine Rolle spielt.

Schliesslich ist die Frage der stopfenden Wirkung des Morphins in ein neues Stadium eingetreten durch die letzten Versuche von Magnus, der mit der Cannon'schen röntgenologischen Methodik die Verschiebungen eines metallhaltigen Breies im Darm der Katze beobachtet hat. Bei diesen Versuchen fand Magnus, dass Morphin einen vermehrten Tonus des Sphincter pylori, ja des ganzen Pylorustheiles des Magens bedingt. Hierdurch wird die Magenentleerung und secundär das Ende der Darmverdauung verzögert. Und sicherlich muss diese Pyloruswirkung als Theilursache für die Morphiumverstopfung angesehen werden, besonders, da auch beim Menschen ähnliches gesehen wurde.

Magnus geht indessen weiter und nimmt an, dass diese Wirkung des Morphiums auf den Pylorus der wesentlichste, wo nicht der einzige primäre Factor sei, von dem die Stopfung abhängt. Durch das langsame Vorrücken im Magen besonders gut verdauter Ingesten werde der Darm weniger belastet und weniger gereizt. Magnus kam zu dieser Ansicht



dadurch, dass seine radiologischen Experimente ihm keinen Hinweis lieferten auf eine Herabsetzung der Darmmotilität, speciell der des Dünndarms. Es liess sich nämlich die Fortbewegungsgeschwindigkeit von Ingesten, die den Magen schon verlassen hatten, durch Morphin nicht verzögern. Eine Einschränkung hat diese Ansicht erfahren durch die Versuche von Magnus' Schüler Padtberg, welcher zeigte, dass bei gewissen Reizzuständen des Darmes (Coloquintendurchfälle) auch eine directe Darmberuhigung radiologisch (ebenfalls mit der Cannon'schen Methodik) nachweisbar ist. Mit Recht wird von ärztlicher Seite den Magnus'schen Versuchen grosse Bedeutung zugemessen — da es bisher die einzigen sind, die unter physiologischen Verhältnissen, d. h. nicht mit vivisectorischer Methodik, angestellt sind. In Folge dessen besteht jetzt vielerseits die Neigung, den ruhigstellenden Einfluss des Morphins auf den Darm sehr gering einzuschätzen. Für das praktische ärztliche Handeln ist das recht belangvoll bei den zahlreichen Indicationen, die die Darmwirkung des Morphins seit lange besitzt.

Aus diesem Grunde scheint es uns nicht ohne Interesse, dass wir bei unseren Versuchen, die ebenfalls unter physiologischen Bedingungen am ganzen Thier angestellt wurden, und eine directere Beobachtung der Bewegungsvorgänge am Darm zuliessen, eine primäre beruhigende Wirkung des Morphiums gesehen haben — sowohl am Dickdarm, wie am Dünndarm. Mit Magnus Experimenten unmittelbar vergleichen lassen sich die unserigen nicht, weil Magnus an der Katze arbeitet, wir mit Kaninchen. Wie aber oben schon erwähnt wurde, ähnelt die allgemeine Morphinwirkung beim Kaninchen am meisten derjenigen beim Menschen. Deshalb ist ein Vergleich auch der Darmwirkungen wohl statthaft.

Wir fanden die beruhigende Wirkung der Opiate auf den Darm deutlich erkennbar auch am unbeeinflussten, in keinerlei Reizzustand befindlichen Darm. War vor Anwendung des Morphins die Darmmotilität besonders angeregt oder gereizt, so kann die beruhigende Morphinwirkung auffälliger sein.

Unsere Versuche wurden mit 1—2 proc. Lösung von Morphinum muriaticum angestellt, das theils subcutan, theils intravenös eingespritzt wurde. Durchaus ähnlich den Morphinversuchen verliefen einige, die mit Pantopon angestellt wurden, sowie mit dem morphinfreien, die Summe der übrigen Opiumalkaloide in natürlichem Mischungsverhältniss enthaltenden Opon (von Hoffmann La Roche freundlichst zur Verfügung gestellt). Auffallender ist, dass auch Apocodeinum hydrochloricum (Merck) ähnliche Wirkung zeigte. Apocodein ist von Dixon seiner Zeit als subcutanes Abführmittel charakterisirt worden. Am isolirten Darmmuskelstreifen von Magnus wirkt es erregend.

Gehen wir endlich zur Schilderung unseres Morphinversuches über, so erinnert er in gewisser Weise an Versuche mit Atropin. Es wird ganz allgemein die Summe der in der Zeiteinheit stattfindenden Bewegungen geringer. Die Bewegungen werden seltener und träger, ohne jedoch ganz aufzuhören. Letzteres fällt besonders an den Pendelbewegungen bisweilen auf. Am wenigsten abgeschwächt erscheint dagegen die Intensität der Bewegungen. Häufig sieht man sie vollkommen typisch und mit ungeschwächter Intensität ablaufen.



Bemerkenswerth scheint uns noch eines, was im Anfang der Morphinwirkung zu beobachten ist — am deutlichsten bei intravenöser Anwendung. Es ist das Auftreten einer kurzen vollständigen Hemmung gleich nach der Injection, verbunden mit einem Erblassen des Darmes. Diese Beobachtung spricht durchaus dafür, dass — wenigstens im Anfang der Wirkung — das Morphin irgendwo den splanchnischen Hemmungsapparat des Darmes reizt. Sie stellt sich daher den schon erwähnten Versuchen von Nothnagel, Spitzer, Pal und Berggrün an die Seite, die auf einen derartigen Angriffspunkt der Opiate schliessen lassen.

Morphinversuch I. Kaninchen X, weissgrauer Scheck, grosses Fenster. Versuch 9 Tage nach der Operation (erster Versuch an diesem Thier).

Darm in lebhafter Thätigkeit zu Beginn des Versuches, am Dünndarm alle Arten von Bewegung. Am Coecum durchschnittlich eine Pro- und eine Revolution pro Minute. Lebhafte flimmernde Säckchenbewegung am Colon.

9 Uhr 16 Min. Abends 1 cg Morphin. hydrochloricum in 2proc. Lösung intravenös. Fast sofort beginnt die narkotische Wirkung an dem vorher lebhaften Thier einzutreten. Der ganze Darm steht einen Augenblick wie gemauert still. Er ist eine Spur blasser geworden. Thier somnolent. Nach einigen Minuten kehrt sanftes Pendeln am Dünndarm wieder.

9 Uhr 24 Min. erste Coecalbewegung seit der Injection, ziemlich energisch.

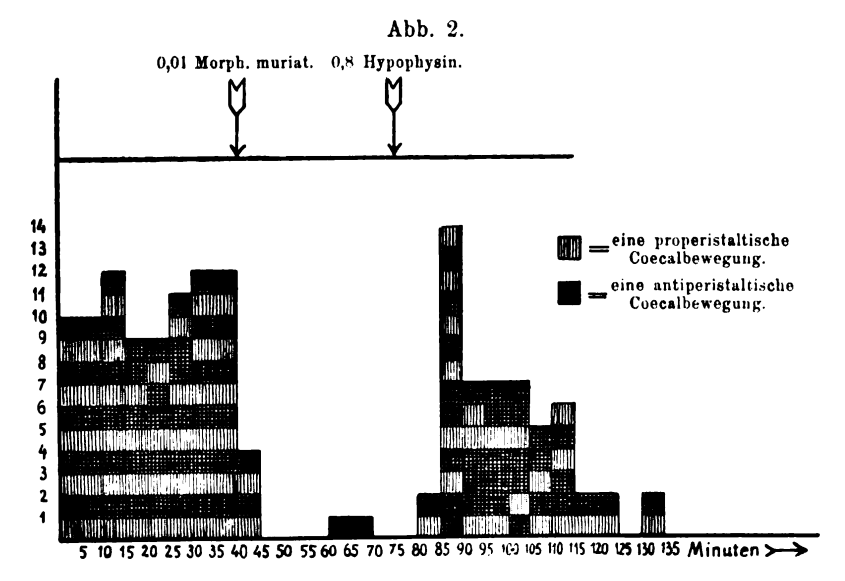
Weiterhin gehen alle Bewegungen wieder weiter. Jedoch sieht man viel weniger Bewegung als vorher. Die Frequenz der Contractionen ist vermindert. Dies imponirt am Dünndarmpendeln deutlich. Am Coecum wird die Frequenz zahlenmässig verfolgt. Es erfolgt etwa alle 2—3 Minuten eine Coecalbewegung — vor der Einspritzung dagegen alle 30 Secunden eine.

Die Blässe des Darmes verschwindet allmählich wieder. Nach 30 Minuten nach der Injection wird notirt, dass der Darm jetzt normale Durchblutung zeigt.

Morphinversuch II. Kaninchen. 11 Tage nach der Operation.

In bester Form. Vergl. hierzu Abb. 2.

Abb. 2.



9 Uhr 30 Min. Abends. Zunächst längere Beobachtung des unbeeinflussten Darmes. Es liegt sehr schön die Gegend der Valvula coecalis vor. Man übersieht (durch das besonders grosse Fenster) ein langes Stück Coecum, ein kurzes Stück



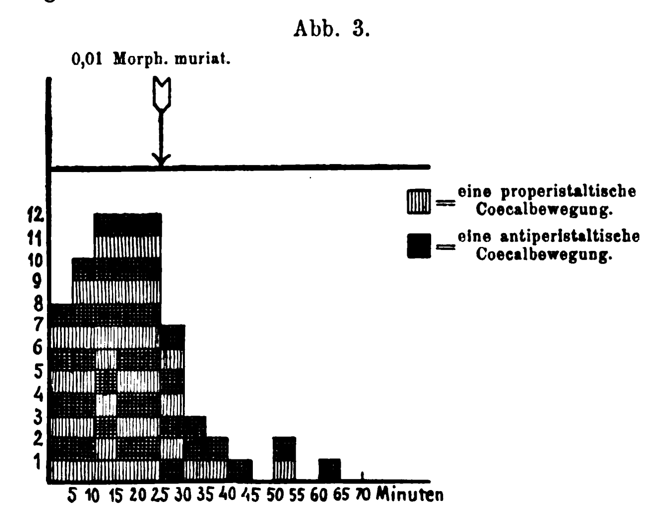
Colon und eine Dünndarmschlinge. Das Interesse wird besonders den Coecalbewegungen zugewendet.

Es werden von 5 zu 5 Minuten die Pro- und Antiwellen des Coecum gezählt (repräsentirt in dem Diagramm Abb. 2 als verschieden dunkle Kästchen). Der Wechsel zwischen properistaltischen und antiperistaltischen Wellen ist im Allgemeinen ein durchaus regelmässiger, wie das Diagramm zeigt. Kommen Unregelmässigkeiten vor, so überwiegt die Zahl der antiperistaltischen Wellen.

Wie das Diagramm zeigt, schwankt die Frequenz der Coecalbewegungen während 35 Minuten nur wenig. Es kommen in 5 Minuten stets 10—12 Wellen zur Beobachtung.

Jetzt wird, während das Thier friedlich weiter an einer Rübe nagt, 0,01 Morph. muriat. in 2proc. Lösung subcutan in den Bauchdeckenrand injicirt. Der Erfolg geht aus dem Diagramm deutlich hervor. Die Frequenz der Bewegungen sinkt rapid ab, trotzdem das Thier beiläufig während der folgenden 20 Minuten noch dauernd frisst und erst nach 20 Minuten in merklicher Weise schläfrig wird. Der zweite Theil des Diagramms zeigt die anregende Wirkung von Hypophysenextract auf den durch Morphin beruhigten Darm.

Abb. 3.



Morphinversuch III. Kaninchen X. 12 Tage nach der Operation. Vergl. Diagramm Abb. 3. Die Kästchen im Diagramm beziehen sich wieder wie im vorigen Versuch auf die pro- und antiperistaltischen Wellen des Coecums.

Nachdem 25 Minuten lang die Frequenz der unbeeinflussten Coecumcontractionen registrirt ist, wird 1 cg salzsauren Morphins subcutan in die Rückenhaut eingespritzt.

Der Einfluss auf die Frequenz der Bewegungen prägt sich auch diesmal sehr deutlich aus, wenn auch die Beruhigung sich etwas langsamer ausbildet, als im Versuch II (vergl. das Diagramm).

Oponversuch IV—V. Kaninchen VIII. 10 Tage nach der Operation. Thier mobil.

Mittags 1 Uhr. Frisst lebhaft. Darmbewegungen ziemlich lebhaft.

Injection von 0,02 g Opon in 2proc. wässeriger Lösung subcutan.

Kurz darauf Anämie und völlige Ruhigstellung am Darm. Beide Wirkungen halten nicht lange an. Nach 25 Minuten ist die Durchblutung wieder gewöhnlich. Darmbewegungen kehren wieder, doch sind sie weniger lebhaft, weniger häufig als vorher.



30 Minuten nach der ersten Einspritzung Wiederholung des Versuches.

0,02 g Opon in 2proc. Lösung diesmal intravenös in die Ohrvene.

Sofortiges Erblassen und Stillstand des Darmes. Dabei mässige Allgemeinwirkung. Das Thier frisst, keine Reflexerregbarkeitssteigerung.

Die Hemmungswirkung tritt diesmal prompter und evidenter auf, als bei der subcutanen Einspritzung. Aber auch jetzt hält sie nicht lange an. Die Durchblutung kehrt zu normalem Zustande zurück. Und die Bewegungshemmung bleibt nur kurze Zeit eine absolute. Dann kommen in vermindertem Maasse erst Pendelbewegungen, dann auch gelegentlich schwache peristaltische Verschiebungen zum Vorschein.

Apocodeinversuch VI. Kaninchen IV. 4 Tage nach der Operation. Wenig lebhafter Darm vor dem Versuch.

Mit 10 Minuten Zwischenzeit werden 2mal 1 cg Apocodeinum hydrochloricum (Merck) intravenös injicirt.

Nach jeder Injection für einen Moment geringes Erblassen am ganzen Darm. Des Weiteren wird der Darm entschieden rnhiger, steht minutenlang völlig still. Ab und zu kräftige Bewegungen, auch am Coecum, am Colon am wenigsten.

$^3/_4$ Stunden beobachtet: Im Allgemeinen Ruhigstellung.

Apocodeinversuch VII. Kaninchen VII. 13 Tage nach der Operation. Thier sehr mobil. Abends lebhafte Thätigkeit, besonders auch am Coecum. Flimmern im proximalen Colon. Netz ziemlich rot.

9 Uhr 40 Min. 0,01 g Apocodeinum hydrochloricum (Merck) intravenös.

9 Uhr 45 Min. Thier wird soporös. Lebhafte Darmbewegungen. Hier und da Peristaltik am Dünndarm. Lebhafte Sackstülpung am proximalen Colon.

9 Uhr 53 Min. Darmbewegungen im Ganzen ruhiger geworden, weniger frequent.

10 Uhr. 1 cg Apocodein (ad 2) intravenös.

10 Uhr 10 Min. Darm wird ganz allmälich ruhiger. Alle Bewegungen lassen nach, und zwar besonders an Häufigkeit. Die gelegentlich noch immer auftretenden Bewegungen sind dagegen ziemlich intensiv.

Erhöhte Reflexerregbarkeit.

10 Uhr 15 Min. Ausser longitudinalem Pendeln am Dünndarm, vollkommener Stillstand.

10 Uhr 20 Min. Beide Teile des Dickdarms stehen dauernd still.

10 Uhr 22 Min. Soeben eine Pro- und Antiwelle am Coecum.

10 Uhr 30 Min. Dritte Spritze Apocodein (0,01). Darm bleibt weiterhin ruhig.

Am nächsten Morgen ganz wenig Koth vorgefunden.

Apocodeinversuch VIII. Kaninchen VIII. 11 Tage nach der Operation.

25 Min. vor dem Versuch hat das Thier 5 mg Atropin. sulf. intravenös bekommen, wodurch der Darm ruhig gestellt ist.

1 cg Apocodein intravenös. Narkose. Keine Erhöhung der Darmbewegungen. Jedoch auch jetzt vollkommenes Ruhigstehen. Geringe Zuckungen der willkürlichen Musculatur. Weitere Beobachtung eine Stunde lang. Am nächsten Morgen gewöhnlicher Koth in gewöhnlicher Menge vorgefunden.

Pantoponversuch IX. Kaninchen VI. 9 Tage nach der Operation.

Vor dem Versuch 2mal 1 ccm Pituitrin Parke Davis. Danach lebhafte Bewegung.

0,01 Pantopin in 2 proc. Lösung intravenös bewirkt Ruhigstellung des Darmes (nicht absolute, aber deutlich, mit Frequenzabnahme der Contractionen).

Ueber weitere Morphinversuche, die nichts Neues gegenüber den oben angeführten bringen, bringen wir die Protokolle nicht.



Zusammenfassung.

1. Trotz sehr verfeinerter Kenntniss über die Angriffspunkte und die Details des Wirkungsmechanismus der verschiedenen Gifte am Darm ist die eigentliche klinische Wirkung mancher Mittel noch nicht experimentell begründet.

2. Deshalb sind neben analysirenden Versuchen am überlebenden Organpräparat und unter möglichst eindeutigen Bedingungen für die Synthese der klinischen Wirkung noch andere Methoden heranzuziehen. Solche Methoden müssen gestatten, summarische Effecte unter nicht artificiellen, nicht pathologischen Bedingungen zu beobachten. Der experimentelle Eingriff muss ein thunlichst kleiner und indifferenter sein.

3. Die Methode des experimentellen Bauchfensters genügt diesen Bedingungen. Sie gestattet eine längere Beobachtung unter grösstmöglicher Annäherung an die Verhältnisse, wie sie im gesunden normalen Thier vorhanden sind.

4. Mit Ausnahme der für manche Zwecke sehr geeigneten, ebenfalls „physiologischen" Röntgenverfahrens sind alle bisherigen Methoden, mit denen man zum Studium pharmakologischer Darmwirkungen am ganzen Thier arbeitet, durch die Bauchfenstermethode entbehrlich geworden.

5. Die Bahnen für motorische und vasomotorische Reiz- und Hemmungsimpulse am Darm weisen — trotz ihrer anatomischen Zusammengehörigkeit — in functioneller Hinsicht eine weitgehende Dissociation auf. Dies ist bei Versuchen mit verschiedenen Giften, die gleichzeitig auf die Motilität und die Durchblutung des Darmes Einfluss haben, erkennbar. Eine alleinige Abhängigkeit der Motilität des Darmes von dem Zustande der Vasomotoren ist unwahrscheinlich.

6. Die Mechanik der Darmbewegungen ist in der geschlossenen Bauchhöhle eine durchaus andere als im isotonischen Bade. Viele Contractionen, die unter normalen Verhältnissen Darminhalt fördern, werden am flottirenden Organ in Eigenbewegungen des Darmes umgesetzt.

7. Durch Narkose und abdominelle Eingriffe sind die Darmbewegungen des Kaninchens auf Stunden bis Tage wesentlich herabgesetzt.

8. Bei Einführung von Darm-Pharmacis in die Blutbahn werden meist alle Bewegungsformen des ganzen Darmtractus in gleichsinniger Weise beeinflusst.

---

9. Durch die Vagusreizmittel Pilocarpin und Physostigmin wird ausser einer mächtigen Motilitätssteigerung eine Hyperämie am Darm erzeugt. Auf Grund dieses Befundes gewinnt die oft ausgesprochene Vermuthung, dass der Vagus gefässerweiternde Phasen für den Darm führt, an Wahrscheinlichkeit.

10. Die durch Pilocarpin und Physostigmin angeregten Bewegungen haben am ganzen Darmtractus einen atypischen pathologischen Charakter. Sie sind im Vergleich zur normalen Thätigkeit unzweckmässig.

11. Die Beobachtung, dass keine Proportionalität besteht zwischen Bewegungsintensität und Inhaltsförderung des Darmes, ist auch für die menschliche Darmpathologie von Interesse.

12. Atropin wirkt bei unserer Versuchsanordnung am Kaninchen beruhigend auf die Darmbewegungen. Die Bewegungen werden träger. Vor allem wird die Frequenz herabgesetzt. Auf die rhythmischen Bewegungen übt Atropin bisweilen einen regularisirenden Einfluss aus. Motilitätsanregung wurde nicht beobachtet.

13. Die von verschiedenen Autoren angenommene vasoconstrictorische Wirkung des Atropins im Splanchnicusgebiet ist keinesfalls bedeutend.

---

14. Andrenalininjection bewirkt plötzlichen Stillstand des ganzen Darmes, gleichzeitig plötzliches Erblassen aller durch das Fenster sichtbaren Abdominalorgane.

15. Die Adrenalinhemmung ist vollständiger, aber weniger nachhaltig als die Motilitätsberuhigung durch Atropin oder durch Morphin.

16. Es besteht nach einem Versuche ein Antagonismus zwischen Adrenalin und Physostigmin nicht nur in Bezug auf die Motilität, sondern auch auf die Vasomotoren des Darmes.

17. Bei rectaler Einführung ist die Adrenalinhemmung mehr local, und theilt sich den höheren Darmtheilen weniger mit als bei subcutaner oder intravenöser Application.

18. Nicotin macht bei hohen Dosen zunächst eine Hemmung und Anämie des Darmes, ähnlich wie Adrenalin.

19. Im Anfang der Coffeinwirkung tritt vorübergehende Blässe und Bewegungshemmung am Darm auf. (Sympathicus-Reiz.)

20. Hypophysenextract zeigt am Darm verschiedene Wirkungen, die nicht ganz regelmässig in derselben Weise eintreten.

21. Nach Hypophysininjection tritt anfangs eine Anämie am Darm auf, die kurze Zeit anhält. Später folgt diesem Stadium bisweilen ein solches mit vermehrter Durchblutung.

22. Die Darmbewegungen werden in der Regel durch Hypophysenextract mächtig angeregt. Die durch diesen Reiz angeregten Bewegungen sind coordinirter und physiologischer als im Pilocarpin- oder Physostigminversuch. Die Inhaltsförderung ist daher sehr energisch. Geringe Unregelmässigkeiten gegenüber den normalen Darmbewegungen sind auch unter Hypophysinwirkung zu beobachten.

23. Durch Morphininjection werden die Darmbewegungen, auch des unbeeinflussten, in ruhigem Tempo arbeitenden Kaninchendarmes, primär beruhigt.

24. Im Anfang der Morphiumwirkung beobachtet man eine kurze Vasoconstriction in der Bauchhöhle, und gleichzeitig meist ein vorübergehendes vollständiges Bremsen der Bewegungen. Darnach ist auf längere Zeit die Motilität herabgesetzt.

25. Aehnlich wie Morphin wirken auch Pantopon, Opon (morphinfreies Pantopon), sowie salzsaures Apocodeïn.



Litteratur.

Bayliss u. Starling, The mouvements and the innervation of the small intestine. Journ. of physiol. 1899. Vol. 24.

v. Bergmann u. Lenz, Ueber die Dickdarmbewegungen des Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 31.

Boruttau, Erfahrungen über die Nebenniere. Pflüger's Arch. 1899. Bd. 78.

van Braam-Houckgeest, Untersuchungen über die Peristaltik des Magens und Darmkanals. Ebenda. 1872. Bd. 6.

Bunch, On visceromotor nerves of the small intestine. Journ. of physiol. 1898. Vol. 22.

Dixon, The innervation of the frogs stomach. Journ. of physiol. 1902. Vol. 28.

Derselbe, Hypodermic purgatives. Brit. med. journ. 1892.

Eppinger u. Hess, Vagotonie. Monographie.

Hagen, Ueber die Wirkung des Atropins auf den Darmkanal. Diss. Strassb. 1890.

Heidenhain, Behandlung der peritonitischen Blutdrucksenkung mit intravenösen Suprarenin-Kochsalzinfusionen. Mittheil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1908. Bd. 18.

Hotz, Beiträge zur Pathologie der Darmbewegungen. Mittheil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909. Bd. 20.

Jakobij, Beiträge zur physiologischen und pharmakologischen Kenntniss der Darmbewegungen. Schmiedeberg's Arch. 1892. Bd. 29.

Klotz, Pituitrintherapie bei Peritonitis. Münchener med. Wochenschr. 1912. No. 38.

Langley, Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies. Journ. of physiol. 1901/02. Vol. 27.

Magnus, Pharmakologie der Magen- und Darmbewegungen. Ergebn. d. Physiol. Asher-Spiro. 1903. Bd. 2.

Derselbe, Die Bewegungen des Verdauungskanals. Ebenda. 1908. 7. Jahrg.

Derselbe, Atropin in Eulenburg's Real-Eucyclopädie d. ges. Heilkunde. 4. Aufl. Berlin.

Derselbe, Die experimentellen Grundlagen der Röntgenuntersuchung des Magens u. Darmkanals. Ref. am XXIX. Congr. f. inn. Med. 1912.

Derselbe, Die Bewegungen des Verdauungsrohres. Handbuch der physiol. Methodik von Tigerstedt.

Derselbe, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren. 1. Mittheil. Pflügers Arch. 1904. Bd. 102. — 2. Mittheil. Ebenda. 1904. Bd. 102. — 3. Mittheil. Ebenda. 1904. Bd. 103. — 4. Mittheil. Ebenda. 1904. Bd. 103. — 5. Mittheil. Wirkungsweise und Angriffspunkt einiger Gifte am Katzendarm. Ebenda. 1905. Bd. 108.

Derselbe, Die stopfende Wirkung des Morphins. 2. Mittheil. Ebenda. 1908. Bd. 122.

Mall, John Hopkin's Hospital Reports. 1896.

Meltzer u. Auer, Studies from the Rockefeller Institute. 1907. Vol. 7.

Dieselben, Peristaltic rush. Americ. journ. of physiol. 1907. Vol. 20.

Meyer, H. H., Stand der Lehre vom Sympathicus. Ref. am VI. Deutschen Neurolog. Congr. Hamburg 1912.

Derselbe in Meyer-Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie.

Müller, L. R., Stand der Lehre vom Sympathicus. Ref. am VI. Deutschen Neurolog. Congr. Hamburg 1912.

Derselbe, Die Darminnervation. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 105.

Nasse, Beiträge zur Physiologie der Darmbewegungen. Leipzig 1866.

Nothnagel, Die Erkrankungen des Darmes und Peritoneums. Wien 1898.

Padtberg, Ueber die Stopfwirkung von Opium und Morphin bei Coloquinthen-Durchfällen. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 139.

Pal u. Berggrün, Ueber die Wirkung des Opiums auf den Dünndarm. Stricker's Arbeiten. 1890.



Pal, Neue Untersuchungen über die Wirkung des Opiums und Morphins auf den Darm. Wiener med. Presse. 1900. No. 45.

Derselbe, K. K. Gesellsch. d. Aerzte. Wien. Nov. 1912.

Pflüger, Arch. f. path. Anat. 1856. Bd. 10.

Pohl, Ueber Darmbewegung und ihre Beeinflussung durch Gifte. Schmiedeberg's Arch. 1884. Bd. 34.

Salvioli, Du mode d'agir de l'extrait des capsules surrénales sur le tissu musculaire. Diss. Arch. ital. de Biol. 1902. Vol. 37.

Spitzer, Experimentelle Untersuchungen über die Darmwirkung des Opiums und Morphins. Diss. Breslau 1891.

Starling, Ueberblick über den gegenwärtigen Stand der Kenntnisse über die Bewegung und die Innervation des Verdauungskanals. Ergebn. der Physiol. Asher Spiro. 1902. Bd. 1.



XVI.

Beiträge zum Studium der Darmbewegungen.

IV. Mittheilung:

(Aus der medicinischen Abtheilung des Stadt-Krankenhauses zu Altona
Director: Prof. G. v. Bergmann)

Psychische Beeinflussung der Darmmotilität.

Von

Dr. **Gerhardt Katsch,**

Assistent der Abtheilung.

Starke Gemüthserregungen können gewaltig auf die Darmthätigkeit einwirken. Jeder Arzt weiss das und jeder Laie. Und auch in der wissenschaftlichen Medicin haben die „emotionellen Diarrhoen“ stets gegolten, noch ehe man sich des Näheren mit dem vegetativen Nervensystem und seinen Beziehungen zur Psyche beschäftigte. Es kennt der Psychiater die Verdauungsstörungen bei affectiven Psychosen. Und weit darüber hinaus sind dem psychologisch beobachtenden Arzte auch feinere chronische Einflüsse von Seiten der Psyche auf den Ablauf der Darmbewegungen bekannt.

Trotzdem wird in modernsten Handbüchern der Physiologie, wo alle Reizversuche der intestinalen Steuerungsnerven mit grosser Vollständigkeit geschildert sind, eine psychische Beeinflussung der Darmbewegungen gar nicht erwähnt. Es liegt wohl in der Entwickelung der neueren analysirenden Experimentalphysiologie, dass sie von der complexen Wirklichkeit sich entfernt und deshalb an trivialen Thatsachen vorübergeht, da diese durch die gebräuchlichen zerlegenden Untersuchungsmethoden sich der Beobachtung allzu leicht entziehen.

Wenn man nun in der Weise, wie ich es gemeinsam mit Borchers beschrieben habe, die Bauchdecken eines Versuchsthieres gleichsam durchsichtig macht, indem man ein grosses Celluloidfenster einsetzt und zum Einheilen bringt, und wenn man dann ein solches Thier tage- und wochenlang ständig beobachtet, dann sieht man den Einfluss psychischer Erregungen auf die Darmmotilität. Aller operative Reiz ist dann abgeklungen und es fehlen die Affecte des Missbehagens und der Angst, die bei anderen (vivisectorischen) Versuchen dauernd so stark vorhanden sind, dass eine wirklich normale Darmthätigkeit gar nicht zu Stande kommt.

So sieht man direct, wie die Darmbewegungen durch psychischen Einfluss sich ändern und braucht nicht aus dem Effect der Diarrhoe auf das Efficiens der vermehrten Peristaltik zu schliessen.

Man sieht vor allem auch die Hemmungen, die die Darmmotilität bei Emotionen erleidet. — Ein Gegenstand fällt mit plötzlichem Gepolter zur Erde. Und im selben Moment wird der durch das Celluloidfenster sichtbare Kaninchendarm ganz bleich und steht regungslos still. Es ist, als hätten wir eine intravenöse Adrenalininjection gemacht: in durchaus



ähnlicher Weise wirkt der durch die Splanchnici vermittelte Hemmungsimpuls des Schrecks.

Wir können das Experiment, das der Zufall angestellt, beliebig wiederholen. Wir machen ein lautes Geräusch oder erschüttern plötzlich energisch den Tisch, auf dem das Thier ruht — und wieder tritt die Hemmung ein.

Jedoch nicht ganz beliebig können wir dies wiederholen. Machen wir dasselbe Geräusch (z. B. lautes Händeklatschen) in kurzen Abständen eine Reihe von Malen hintereinander, so bleibt schliesslich der Schreck aus, und mit ihm die Splanchnicushemmung. Wir haben hier geradezu eine neue Methode, psychische Vorgänge an ihren körperlichen Aeusserungen zu controliren.

Aehnlich wie Schreck und Angst wirkt ein anderes Unlustgefühl — der Schmerz. Kneifen wir mit einer Pincette einen Hoden des Thieres zusammen, so wird wiederum der Darm blass und still. Ebenso wirkt auch der Schmerz, den wir durch heftige Potentialänderungen der an das Thier angelegten Elektroden einer galvanischen Batterie erzeugen. Ebenso starkes Faradisiren. Es ist schon in den physikalischen Mittheilungen von Borchers und mir darauf hingewiesen worden, dass diese Wirkung starker elektrischer Reize ausgeschaltet werden muss, wenn man einen directen Einfluss elektrotherapeutischer Maassnahmen auf die Darmbewegungen studiren will.

Genau so also, wie in dem bekannten Aergerversuch von Bickel die Magensecretion plötzlich versiegt, wenn einem Hunde mit Pawlowschem Magenblindsack eine Katze gezeigt wird, genau so wird die Darmmotilität durch starke Unlustaffecte gebremst.

Gerade dieser hemmende Einfluss von starken Unlustaffecten, den man an einem Bauchfensterkaninchen so mühelos beobachten kann, ist nun schon verschiedentlich experimentell nachgewiesen worden. Pawlow, der Entdecker des Psychoreflexes für die Magensaftsecretion, hat gezeigt, dass durch Reizung verschiedener sensibler Nerven die Magenentleerung verzögert werden kann. Hotz beobachtete sehr sorgfältig die Pendelbewegungen einer eventrirten Dünndarmschlinge des Kaninchens und sah die Pendelbewegungen durch verschiedene Schmerzreize kleiner werden, so durch Reizung des Nervus femoralis und besonders durch Läsionen des Peritoneum parietale. Auch unangenehme Gerüche von Essigsäure, Aether, Chloroform wirkten hemmend. Wir bemerken hier beiläufig, dass das Anblasen mit Cigarettenrauch die gleiche Wirkung hat. Hotz zeigte ferner, dass diese Schmerzhemmung durch den Splanchnicus dem Darm mitgetheilt wird; nach doppelseitiger Splanchnicotomie blieb sie aus. Aehnliche Experimente haben auch Meltzer und Auer gemacht. Sie fügen die interessante Angabe hinzu, dass die Schmerzhemmung auch eintritt bei Thieren, denen das Brustmark unter dem dritten Brustsegment durchtrennt ist. Sie schliessen daraus, dass die Schmerzempfindung mit der Splanchnicushemmung in diesen Versuchen nichts zu thun hat. Diese Versuche beweisen aber noch nicht, dass nicht auch ausser mehr localen Reflexen von der Psyche aus eine Splanchnicushemmung zu Stande kommen kann. So sicher rein psychogen eine Gesichtsblässe, ein sympathischer Tremor, eine sympathische Pupillendilatation eintritt, so sicher



kann auch am Darm eine psychisch bedingte Sympathicushemmung erfolgen. Und wenn durch den sensorischen Eindruck des Händeklatschens der Kaninchendarm stillsteht und erblasst, so geht dieser Reflex jedenfalls über das Cerebrum.

Im Hinblick auf das Thema, das uns im Augenblick beschäftigt, möchten wir daher auf die Schreckversuche mehr Gewicht legen, als auf die Splanchnicuswirkungen, die verschiedenen sensiblen Reizungen folgen. Da wir durch die Versuche von Pawlow und Bickel wissen, dass es Psychoreflexe für die Magensecretion giebt, brauchen wir nicht zu zögern, solche Psychoreflexe auch für die motorischen Vorgänge am Magen und Darm zu concediren. Im übrigen sehen wir einen Beweis dafür, dass jener Schreckreflex durch die Psyche geht in der oben mitgetheilten Beobachtung, dass er ausbleibt, wenn das Thier sich an das anfangs schreckerregende Geräusch gewöhnt hat.

Es giebt mithin bei heftigen Unlustaffecten einen Hemmungsreflex, der eine Gefässcontraction im Splanchnicusgebiet und eine Hemmung der Darmbewegungen bedingt. Ob dabei die Motilitätshemmung abhängig ist von der Darmanämie, auf diese Frage gehen wir hier nicht ein[1]). Die einzigen bisherigen Versuche, die eine Motilitätshemmung unter physiologischen Bedingungen zur Anschauung brachten, sind von Cannon mitgetheilt. Cannon sah bei seinen röntgenoskopischen Beobachtungen der Verdauungsthätigkeit an Katzen, dass durch Unlustaffecte die Magenperistaltik zum Stehen kam und auch der Darmtransport beeinträchtigt wurde.

Aber wichtiger als diese psychogene Motilitätshemmung ist uns die Beobachtung, dass Lustaffecte die motorische Darmthätigkeit fördern.

Wir haben ein Bauchfensterkaninchen, das geschlafen und eine Reihe von Stunden gehungert hat. Träg und regungslos liegt der Darm da. Allenfalls ist an einer leeren Dünndarmschlinge ein schwaches Längspendeln vorhanden. Und nun halten wir dem Thier eine frische Mohrrübe hin. Dann ändert sich im selben Augenblick, wo es anfängt zu fressen, der Aspect des ganzen Darmes. Lebhaft und ausgiebig wird das Dünndarmpendeln und auch der Dickdarm erwacht aus seiner Trägheit.

Bei einem sehr lebhaften Thier, bei dem ich diese Erscheinung zweimal des Morgens sehr hübsch erlebt hatte, gelang dieser Versuch später in dieser Form nicht mehr. Wenn man nämlich des Morgens ins Zimmer trat, so sah man schon von weitem, wie das Thier sehr unruhig wurde; es zappelte heftig auf seinem Lager und reckte den Kopf hoch empor in Erwartung des frischen Futters. Und wenn man dann herantrat, so war der ganze Darm schon in lebhafter Bewegung.

So deutlich war diese Motilitätsanregung durch den unbedeutenden Alltagsaffect der Fresslust, dass sich die Beobachtung immer wieder von selbst aufdrängte. Ja diese psychischen Einflüsse schienen uns theilweise geradezu eine Fehlerquelle abzugeben für unsere pharmakologischen und physikalischen Darmstudien. Man wird in vielen Versuchsprotokollen erwähnt finden, wann die Thiere während des Versuchs fressen, wann

1) vergl. auch Mittheilung 3.



nicht — als Zeichen, dass wir stets bemüht waren, die psychische Fehlerquelle auszuschalten. In der Regel liessen wir ein Thier während eines Versuches dauernd fressen oder gaben ihm dauernd nichts. — Wenn übrigens ein Darm in reger Verdauungsthätigkeit ist, so erzeugt ein weiterer geringer Appetitstimulus keinen erkennbaren steigernden Effect.

Eine ähnliche experimentelle Beobachtung, die eine Motilitätsförderung durch geringe, physiologische lustbetonte Affecte nachweist, habe ich nur in einer Mittheilung von Cohnheim und Best gefunden. Diese Autoren ösophagotomirten Hunde nach Pawlow'scher Methode, so dass sie die Thiere „scheinfüttern" konnten; und sie verfolgten dann den Gang der Magenentleerung mit Hülfe einer Magenfistel. Während eines Versuches wurde eine Speise in den Magen eingebracht und nun während des Beginns der Verdauung das Thier einer Scheinfütterung unterworfen. Während eines zweiten Versuches blieb die Scheinfütterung fort. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass die Sauflust des Thieres im ersten Versuch eine schnellere Entleerung des Magens bewirkte als im zweiten. — Gegen diese Versuche von Cohnheim und Best sind Einwendungen gemacht worden. In der That sind sie insofern nicht ganz eindeutig, als durch die in einem Fall die Magenverdauung begleitende Fresslust, die im andern fehlt, die Secretionsverhältnisse im Magen in beiden Versuchen verschieden sind. Es ist besonders bestritten worden, dass die Motilitätsanregung durch die Fresslust einen Einfluss hätte auf die Gesammtheit der jeweiligen motorischen Leistung des Magens. Ohne auf diese Discussion näher einzugehen, glauben wir, dass die von Cohnheim und Best aufgestellte Behauptung: Es gebe eine psychische Motilität des Magens — sehr zu Recht besteht, da wir eine psychische Darmmotilität so unzweideutig gesehen haben.

Erwähnt sei noch, dass auch Haudek und Stigler sich für die Existenz psychischer Einflüsse auf die Motilität des Magens ausgesprochen haben.

Durch den von uns beobachteten Psychoreflex auf den Darm wird eine alltägliche Beobachtung in anderes Licht gerückt. Es ist allbekannt und bei vielen älteren Magenspecialisten zu lesen, dass die erste morgendliche Nahrungsaufnahme einen Reiz abgiebt für die Defäcation. Man hat gewöhnlich angenommen, die Anfüllung des Magens sei es, die diese Anregung der Dickdarmthätigkeit bedingt. Ohne diesen Mechanismus ableugnen zu wollen, halten wir nach unseren Beobachtungen doch auch für möglich, dass hierbei jener Psychoreflex eine Rolle spielt, der bei der ersten Appetenz den ganzen Digestionstract zu lebhafterem Arbeiten anspornt.

Man muss annehmen, dass dieser Reflex durch den Nervus vagus läuft. Denn es ist experimentell erwiesen, dass von den extraenteralen Steuerungsnerven der Vagus es ist, der motorisch erregende Impulse zum Darm leitet (vgl. z. B. Bayliss und Starling, Meltzer und Auer, Magnus und Klee). Durch die bedingten Psychoreflexe zum Intestinaltract bekommt es einen Sinn, dass dieser lange Nerv den grössten Theil des Verdauungscanales direct mit dem Hirn verbindet. Dass wir auch am Dickdarm Bewegungssteigerung sahen, ist bemerkenswerth, da man bei Vagusreizversuchen nur selten den Dickdarm hat beinflussen können. Vielleicht ist dieser Dickdarmeffect ein secundärer.

Genau so wie seelische Stimmungen auf die Thätigkeit des Herzens



ihren Einfluss üben, haben nicht nur grosse Emotionen, sondern auch geringe, physiologische Affectänderungen ein physisches Aequivalent in einer Aenderung der Darmthätigkeit. Wo heute eine so enge Verwandtschaft in der nervösen Steuerung zwischen Herz und Darm angenommen wird, ist diese Uebereinstimmung nicht verwunderlich.

Es ergiebt sich der praktische Hinweis, dass in der Pathologie und der Therapie von Darmkrankheiten den psychischen Einflüssen mehr Bedeutung beizumessen ist. Dies verdient um so mehr betont zu werden, als die moderne Heilkunst nicht sehr dazu neigt, mit psychischen Einflüssen zu rechnen. Wie noch jüngst Kraus ausgeführt hat, ist es der heutigen immer unpersönlicher werdenden Medicin eigen, dass bei ärztlichem Denken und Handeln die Beziehungen zwischen Psychischem und Physischem viel weniger berücksichtigt werden als früher.

So wie der Zuchthäusler oder Insasse des Siechenhauses bei einer ihm widerwärtigen Kost eine Achylia gastrica bekommt, die bei einer ihm erfreulicheren Ernährung schnell normalen Secretionsverhältnissen weicht (wiederholte Beobachtung), so kann auch durch Unlustaffecte, die entweder ein Individuum allgemein beherrschen oder die direct mit dem Defäcationsacte verknüpft sind, eine Obstipation entstehen etc. Für eine „causale" Therapie kommen daher nicht allein suggestive Wirkungen in Betracht, die implicite schliesslich in jeder physikalischen und sonstigen Therapie enthalten sind. Sondern man wird durch eine psychische Diätetik im weitesten Wortsinn, z. B. die Summe der fördernden Impulse im autonomen Nervensystem zu mehren, die der hemmenden zu vermindern suchen. Pawlow hat für die Secretionsstörungen des Magens Aehnliches postulirt. Doch folgen ihm immer noch nur Einzelne.

Feine Beobachter haben die Förderung der Darmthätigkeit durch geringe Begleitumstände wohl bemerkt. Immanuel Kant spricht einmal über die „feine Gesellschaft" und hält die geförderte peristaltische Darmbewegung und die dadurch erhöhte Gesundheit „für den wahren und besten Zweck so vieler zarten Empfindungen und geistreichen Gedanken". Auch ein kritischer Arzt darf ähnliche Maximen für sein therapeutisches Handeln übernehmen. Er wird für die Aetiologie und die Therapie der Verdauungskrankheiten psychischen Einflüssen Raum geben — gerade auch im Hinblick auf die hier vorliegende experimentelle Begründung, hat er dazu ein gutes Recht.

Litteratur.

Bickel, Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 46.
Cannon, The mechanical factors of digestion. London 1911.
Cohnheim u. Best, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910.
Haudek u. Stigler, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1910.
Hotz, Mittheil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909.
Klee, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1912.
Kraus, Friedrich, Die Abhängigkeitsbeziehungen zwischen Seele und Körper in medicinischen Fragen. Deutsche Revue. Oct. 1911.
Meltzer u. Auer, Studies from the Rockefeller inst. for med. research. 1907 u. 1908.
Pawlow, in Nagel's Handb. d. Physiol. Bd. II.
Pflüger, Arch. f. path. Anat. 1856. Bd. X.
Starling, Ergebn. d. Physiol. Asher-Spiro. Bd. I.



XVII.

Aus der I. chirurgischen Universitäts-Klinik in Wien
(Vorstand: Prof. v. Eiselsberg).

Ueber die Bedeutung der Milz in dem an malignem Tumor erkrankten Organismus und die Beeinflussung von Tumoren durch Milzbrei.

Von

Dr. **E. G. Oser** und Dr. **Egon Ewald Pribram,**

Operateure der Klinik.

(Mit 8 Abbildungen im Text.)

Gelegentlich pathologisch-anatomischer Sectionen oder bei operativen Eingriffen wegen maligner Tumoren kann man sich oft überzeugen, dass Carcinome und Sarkome in gewissen Organen äusserst selten, sowohl primär wie metastatisch vorkommen. Eine Erklärung dieser Resistenz könnte vielleicht in der chemischen Beschaffenheit der Zellen oder auch in der Bildung gewisser Antikörper zu suchen sein.

So fand Oestreich bei Sectionen von an Carcinom Verstorbenen, dass auffallenderweise Knorpel und Gefässwände fast stets vom Tumor verschont blieben. Es gelang ihm, aus diesen Organen die Chondroitinschwefelsäure darzustellen, auf deren Vorhandensein er die Resistenzfähigkeit dieser Zellen zurückführt. Oestreich versuchte nun ein Präparat aus der Chondroitinschwefelsäure herzustellen und gab sich der Hoffnung hin, eine Beeinflussung des Carcinoms damit erzielen zu können. Nach seinen Angaben stellte die Firma Riedl das „Antituman" her, das aus

Natrium chondroidino-sulf. 0,1,
β-Eucain 0,01,
Aq. dest. ad 4,0

zusammengesetzt ist. Er soll damit gute Erfolge erzielt haben und empfahl es sowohl zur Nachbehandlung operirter wie auch inoperabler Fälle. Wir hatten Gelegenheit, an der I. chirurgischen Klinik in Wien (Prof. v. Eiselsberg) eine Reihe von inoperablen Fällen von Carcinom und auch einige Recidive damit zu behandeln und möchten im Folgenden kurz über unsere Resultate berichten.

Unsere therapeutischen Versuche erstreckten sich auf 18 Patienten, darunter:

9 Recidive von Carcinoma mammae,
2 Scirrhen der Mamma,
2 Mundboden-Carcinome,
1 Carcinom, das von den Tonsillen ausging.

Genau nach den Angaben von Oestreich wurde das Antituman, entfernt von der erkrankten Stelle, durch etwa 4—8 Wochen intra-



musculär injicirt. Unsere Resultate waren recht unbefriedigend. In keinem dieser Fälle konnte auch nur ein Stillstand im Wachsthum oder gar eine Rückbildung der Metastasen beobachtet werden. Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Patienten etwa eine Stunde nach der Injection über Schmerzen im Tumor klagten und Temperatursteigerungen bis zu 38° und Pulsbeschleunigung zeigten.

Wenn auch das Antituman eine Beeinflussung des Carcinoms nicht herbeiführen kann, so ist damit keineswegs ausgeschlossen, dass die Resistenz, die Knorpel und Gefässwände dem Uebergreifen des Tumors entgegensetzen, ausschliesslich in der chemischen Beschaffenheit der Zellen bezw. im Gehalt an Chondroitinschwefelsäure seinen Grund hat.

Auch die Milz wird nur selten von malignen Tumoren ergriffen. Derselben kommt auch sonst insofern eine Sonderstellung im Körper zu, als sie eine hervorragende Rolle im Kampfe des Organismus gegen Toxine verschiedenster Art spielt.

Die Milz ist bekanntlich nebst dem Knochenmark als Hauptbildungsstätte von Antikörpern anzusehen, und man kann sich auch leicht experimentell davon überzeugen, dass z. B. die Agglutinine in der Milz viel früher als im Blute nachzuweisen sind. Es wäre daher auch denkbar, dass in einem an Carcinom oder Sarkom erkrankten Organismus gewisse Substanzen in der Milz gebildet werden, denen eine ähnliche Rolle wie den Antikörpern zukommt. Die Bildung derartiger Substanzen könnte dann die erhöhte Resistenzfähigkeit dieses Organs gegenüber malignen Tumoren erklären.

Von diesem Gedanken ausgehend, hat Braunstein es unternommen, der Frage auf experimentellem Wege näher zu treten und zu erproben, ob durch Milzbrei eine Beeinflussung von malignen Tumoren zu erzielen sei. Derartige Versuche liessen sich naturgemäss nur am Thiere ausführen und wenn auch maligne Tumoren der Thiere nicht ohne weiteres mit denen des Menschen zu identificiren sind, so bieten sie doch vom rein experimentell-pathologischen Standpunkte aus ein gewisses Interesse.

Da sich unsere eigenen Versuche an die von Braunstein anlehnen, wollen wir zunächst eine kurze Zusammenstellung seiner Resultate geben.

Um den Zeitpunkt einer eventuellen „Antikörperbildung“ und die Wirkung derselben auf Mäusecarcinom zu studiren, entnahm er Carcinommäusen die Milz steril, verrieb dieselbe frisch in physiologischer Kochsalzlösung und injicirte diesen Milzbrei 3—4 mal täglich anderen Tumorthieren subcutan oder intraperitoneal. Er entnahm die Milz:

1. Thieren, die 4—5 Tage vorher geimpft worden waren, ehe es noch zur Tumorbildung gekommen war;

2. Thieren mit bereits gut entwickelten Tumoren.

ad 1. In 5 Versuchsreihen starben von 30 Mäusen 10 Thiere während der Impfung. Bei 5 Mäusen konnte eine Rückbildung der etwa haselnussgrossen Tumoren beobachtet werden.

ad 2. Bei der 2. Versuchsreihe, wo er Milzen von Thieren mit gut entwickelten Tumoren verwendete, gingen von 15 Mäusen 6 Stück bei der Injection zu Grunde. Von den 11 überlebenden Thieren bildeten sich in 5 Fällen die Tumoren zurück. Die Tumoren hatten anfangs Erbsen- bis Haselnussgrösse.



In einer 3. Versuchsreihe entnahm er die Milz Thieren, die 4—6 Tage vorher 2—3 mal mit Tumorbrei (Carcinom resp. Sarkom) intraperitoneal injicirt worden waren. Von 45 Krebsmäusen starben 3 während der Injection. In 6 Fällen bildeten sich haselnussgrosse Tumoren zurück, bei dreien trat Wachsthumsstillstand ein.

Bei 7 in gleicher Weise behandelten Sarkomratten gingen bei 6 die etwa pflaumengrossen Tumoren zurück.

Auf Grund seiner Versuche behauptet Braunstein:

1. Der Milz kommt eine hohe immmunisatorische Kraft gegenüber malignen Tumoren zu.

2. Splenektomirte Thiere gehen nach Behandlung mit artfremdem Krebsgewebe zu Grunde.

Zu ähnlichen Resultaten gelangten Rohdenburg und Johnston. Nach Injection von Extracten aus Thymus, Pankreas, Milz, Hypophyse und Hoden konnten dieselben eine Erhöhung der Immunität gegen Carcinom constatiren. Injection derartiger Extracte hatte eine Verkleinerung resp. eine Rückbildung von Tumoren zur Folge. Durch Exstirpation von Thyreoidea, Thymus und Testis konnten diese Autoren dagegen eine Verminderung der Empfänglichkeit gegen Carcinom erzielen.

Was unsere eigenen Versuche anbelangt, so lag uns zunächst daran, festzustellen, ob durch Milzexstirpation eine Beeinflussung des Tumorwachsthums möglich sei. Besonderes Gewicht legten wir darauf, die Splenektomie stets längere Zeit vor den Tumorimpfungen (3—4 Wochen vorher) zu machen, um den Einfluss, den der operative Eingriff an und für sich hat und die dadurch bewirkte Herabsetzung der Resistenz des Organismus auszuschliessen. In einer grösseren Anzahl von Versuchen konnte einwandfrei festgestellt werden, dass bei splenektomirten Ratten ein bedeutend rascheres Wachsthum von Sarkom gegenüber den Controlthieren eintrat.

Von den zahlreichen Versuchen, die wir zu diesem Zwecke machten, seien nur einige genauer erwähnt, um eine Vorstellung von den Wachsthums- und Grössenunterschieden der Tumoren bei Normalratten und splenektomirten Thieren zu geben.

Wir verwendeten zu unseren Experimenten ausschliesslich Ratten, die wir mit Sarkom (kleinzelliges Spindelzellensarkom) impften. Es wurden subcutane Stückimpfungen vorgenommen.

1. 6 Ratten, denen die Milz 3 Wochen vorher exstirpirt worden war, wurden mit Sarkomstückchen subcutan geimpft. Als Controlthiere dienten 6 gleichzeitig geimpfte Normalratten. Bereits 12 Tage nach der Impfung machte sich ein Grössenunterschied bemerkbar. Während die Tumoren der splenektomirten Thiere über Walnussgrösse erreichten, waren die der Controlthiere im Maximum so gross wie eine Haselnuss. Nach 20 Tagen wurden genauere Messungen vorgenommen. In folgender Tabelle sind die Grössenverhältnisse durch das Verhältniss des Längendurchmessers zum Querdurchmesser gegeben:

Splenektomirte Thiere: $4^1/_2:4$, $4:3$, $4:3^1/_2$, $4:3^1/_2$, $3:2$, $4:3$ cm

Normalthiere: $2:1$, $2^1/_2:1^1/_2$, $2^1/_2:2$, $1^1/_2:1$, $1^1/_2:^1/_2$, $1:^1/_2$ cm.

Mit dem weiteren Wachsthum der Tumoren traten die Grössenunterschiede noch deutlicher hervor, indem die Tumoren der splenektomirten

Thiere viel rascher wuchsen und auch meistens erheblich grösser wurden als die der Controlthiere. Im Durchschnitt gingen die Thiere ohne Milz nach etwa 4—5 Wochen unter steter Abmagerung zu Grunde, während der Tumor wiederholt nennenswerthe Grösse erreichte (Kindsfaustgrösse und darüber). Die nachstehenden Abbildungen geben eine Vorstellung von der Grössendifferenz der Tumoren einer splenektomirten und zweier Normalratten nach 20 Tagen.

Es war nun von Interesse zu sehen, wie sich Ratten, denen die Milz exstirpirt worden war, gegenüber artfremden malignen Tumoren (Menschencarcinom und Sarkom, ferner Mäusecarcinom) im Vergleich zu den Controlthieren verhalten würden. Wir impften sowohl splenektomirte Ratten wie Normalthiere in einigen Versuchsreihen mit frisch operativ gewonnenem Mammacarcinom, Flexurcarcinom, ferner einem Sarkom des Schädels, einem Nierensarkom und schliesslich mit Mäusecarcinom. Einen sehr deutlichen Unterschied in ihrem Verhalten konnten wir in dem Falle constatiren, wo wir ein vom Menschen gewonnenes Nierensarkom zur

Abb. 1.







Tumor der splenektomirten Ratte. Tumoren von Normalratten.

Impfung verwendeten. Während die 6 splenektomirten Thiere innerhalb von 3 Tagen sämmtlich zu Grunde gingen, blieben alle 6 Controlthiere am Leben. Die Obduction ergab bei allen verstorbenen Thieren multiple Abscesse in den Lungen, ferner blutigen Urin in der Blase. Der Tumor war bei keiner Ratte angegangen. Bei den Controlthieren wurde das subcutan implantirte Tumorstückchen bei 5 Ratten glatt resorbirt. Bei einem Thiere bildete sich ein etwa haselnussgrosser Tumor, der aber in einigen Wochen vollständig verflüssigt wurde. Ob der Exitus der splenektomirten Ratten durch Wirkung des Nierensarkoms oder durch bakterielle Infection hervorgerufen wurde, konnten wir nicht mit Sicherheit entscheiden, jedenfalls zeigten aber die milzlosen Thiere eine bedeutende Herabsetzung der Resistenzfähigkeit des Organismus. Artfremde Tumoren gingen in keinem Falle, weder bei splenektomirten nochbei Normalratten an. Die Tumorstückchen waren entweder resorbirt oder verflüssigt.

In einer zweiten Versuchsreihe beschäftigten wir uns mit dem Einfluss von Milzbrei auf Sarkome.

Ehe wir näher auf die Versuchsresultate eingehen, sei erwähnt, dass wir besonderes Gewicht darauf legten, die Milz vollständig steril zu ent-



nehmen. Dieselbe wurde dann mit etwas physiologischer Kochsalzlösung verrieben und zu subcutaner Injection sofort nach der Operation verwendet. Zu einer Injection wurde stets eine ganze Milz genommen. Um eine eventuelle specifische Wirkung des Milzbreies auf die Tumoren in exacter Weise beobachten zu können, muss man einige wichtige Punkte im Auge behalten.

Vor Allem darf der Milzbrei nicht in den Tumor selbst injicirt werden, da ja bekanntlich an und für sich indifferente Substanzen, wie z. B. physiologische Kochsalzlösung oder Methylenblau, bei localer Injection Nekrose und Rückbildung des Tumors erzeugen können. Von einer specifischen Heilwirkung kann dabei natürlich nicht die Rede sein.

Da mit dem Milzbrei auch Blut mit injicirt wird, in welchem ebenfalls leicht specifische Substanzen enthalten sein könnten, so hielten wir es zur Klärung dieser Frage für wichtig, eine Reihe von Tumorthieren nur mit Blut anderer Sarkom- und Normalratten zu injiciren.

A. Injection von Milzbrei.

Tumorratten, die 14 Tage vorher mit Sarkom geimpft worden waren und die etwa walnussgrosse Tumoren zeigten, wurde die Milz exstirpirt, in der oben erwähnten Weise verrieben und anderen Tumorthieren subcutan injicirt. Zu diesem Versuche wurden 4 Ratten verwendet, die annähernd gleich grosse Tumoren (walnussgross) besassen. Nach 7 Tagen zeigte sich bereits ein Grössenunterschied.

Mit Milzbrei behandelte Thiere	$6^1/_2 : 6$	9 : 6 cm
Controlthiere	$1^1/_2 : 1$	5 : 4 cm

Es wurde nun eine zweite Injection mit Milzbrei vorgenommen.

Nach 18 Tagen war der Tumor der einen mit Milzbrei behandelten Ratte vollständig resorbirt, der der zweiten blieb auf Walnussgrösse stehen, während die Tumoren der Controlthiere sichtlich weiter wuchsen. Drei Wochen nach der ersten Injection gingen die beiden Controlthiere zu Grunde, worauf die beiden noch lebenden Ratten getödtet und die Tumoren photographirt wurden. Umstehende Abbildungen der Ratten und der Tumoren geben ein deutliches Bild der Grössenunterschiede. Die nebeneinander aufgenommenen Ratten hatten vor Beginn des Versuches fast gleich grosse Tumoren.

Ein ähnliches Resultat ergab eine zweite Versuchsreihe.

Von zwei Ratten, die 3 Wochen vorher mit Sarkom geimpft worden waren (Tumorgrösse $4^1/_2 : 4$ cm resp. $4^1/_2 : 5$ cm) wurde der einen die Milz einer gleichzeitig geimpften Ratte mit ungefähr gleich grossem Tumor subcutan injicirt, während die zweite als Controlthier diente.

18 Tage nachher ging das Controlthier zu Grunde. Der Tumor hatte etwa die Grösse einer Wallnuss und war etwas exulcerirt. Die mit Milzbrei behandelte Ratte blieb am Leben, der Tumor war vollständig geschwunden.

3. Versuch: Drei Ratten, denen die Milz 10 Wochen vorher exstirpirt worden war, wurden mit Sarkom geimpft und gleichzeitig drei

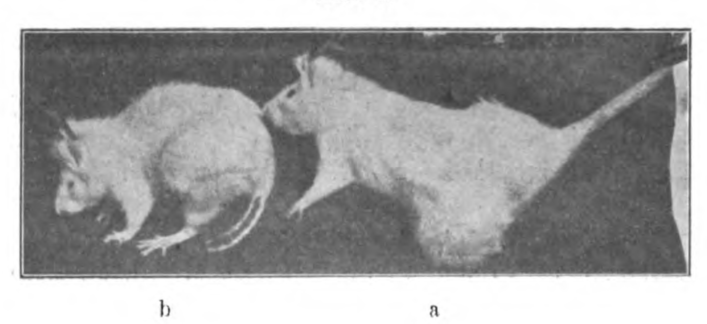


Normalratten, denen aber Milzbrei von Sarkomratten (Tumor 14 Tage alt) subcutan injicirt wurde. Dazu 3 Controlthiere.

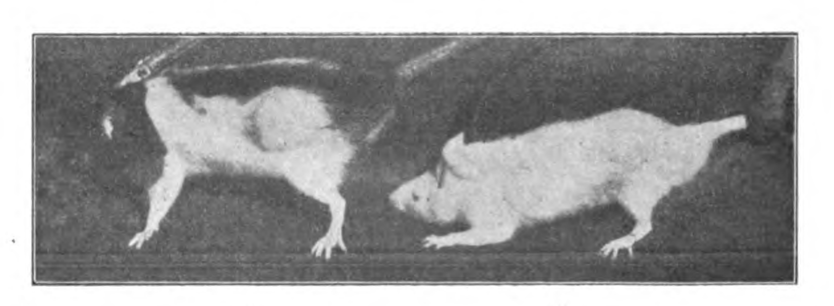
8 Tage nach der Impfung hatten die splenektomirten Thiere über haselnussgrosse Tumoren. Von den mit Milzbrei behandelten Ratten war eine eingegangen, die beiden überlebenden wiesen keinen Tumor auf. Die Controlthiere hatten etwa bohnengrosse Sarkome.

Fassen wir das Ergebnis dieses Versuches zusammen, so zeigt sich, dass die Tumoren der splenektomirten Thiere am

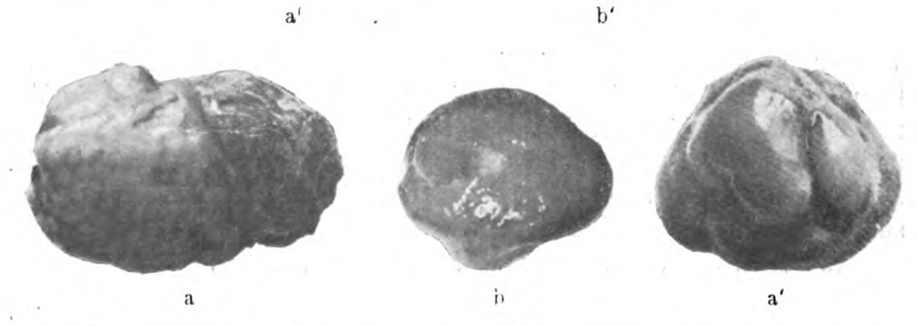
Abb. 2.



b a



a' b'



a b a'

a, a' } Controlthiere und deren Tumoren. b, b' } Mit Milzbrei behandelte Thiere.

Der Tumor bei b' vollständig geschwunden.

raschesten wuchsen. Bei den gleichzeitig mit der Impfung mit Milzbrei behandelten Ratten gingen die Tumoren überhaupt nicht an.

4. Versuch: Eine Sarkomratte (Tumor wallnussgross) erhielt eine subcutane Injection von Milzbrei einer anderen Tumorratte (14 Tage vorher geimpft). Controlthier.



Nach 12 Tagen konnte bereits eine deutliche Rückbildung des Tumors der mit Milz behandelten Ratte constatirt werden.

22 Tage nach Beginn des Versuches starb die Controlratte, deren Tumor apfelgross war. Der Tumor der mit Milzbrei geimpften Ratte war vollständig geschwunden.

5. Versuch: 3 Tumorratten (Tumor 14 Tage alt) wurde Milzbrei injicirt, der von Ratten stammte, die 4 Tage vorher mit Sarkom geimpft worden waren. Controlthiere. 14 Tage nachher noch keine wesentlichen Grössenunterschiede zu constatiren.

6. Versuch: Einer Ratte, die einen etwa apfelgrossen Tumor hatte, wurde Sarkommilzbrei injicirt. Innerhalb von 3 Wochen wurden 4 Impfungen vorgenommen. Die Milz wurde in diesem Versuche wieder von Ratten genommen, die bereits gut entwickelte Tumoren besassen. Eine Rückbildung oder auch nur Stillstand im Wachstum des Sarkoms konnte nicht erreicht werden. Die Ratte starb schliesslich 8 Wochen nach der Impfung unter starker Abmagerung. Ihr Tumor hatte eine Grösse von $10:7^1/_2$ cm erreicht. Auffallend war, dass die Ratte relativ lange am Leben blieb.

Aus den beiden letzten Versuchen ersieht man, dass nicht immer eine Beeinflussung der Tumoren durch Milzbrei zu erzielen ist. Die Milzexstirpation in Versuch V war wahrscheinlich zu kurze Zeit nach der Impfung vorgenommen worden. In Versuch VI dürfte der Tumor der Ratte bereits zu weit vorgeschritten gewesen sein. Durch Milz von Normalratten konnte eine Wirkung auf Tumoren nicht erzielt werden.

Wir beschäftigten uns schliesslich mit der Wirkung des Blutes von Normal- und Sarkomratten auf Tumoren.

B. Blutversuche.

Das nicht defibrinirte Blut von Sarkomratten wurde sofort nach Entnahme mittelst einer Pravazspritze subcutan injicirt. Eine Wirkung auf den Tumor konnten wir nicht erzielen. Dasselbe gilt auch vom Blut von Normalratten.

Eine interessante Beobachtung sei jedoch an dieser Stelle kurz mitgetheilt. Bei einer grösseren Anzahl von Thieren versuchten wir, nicht defibrinirtes Blut von Sarkomratten in den Tumor selbst einzuspritzen. Innerhalb von 2—3 Secunden nach der Injection von 0,5 bis $1^1/_2$ ccm Blut gingen die Thiere stets unter Zeichen von Dyspnoe zu Grunde, während das Herz noch einige Secunden länger schlug. Es war naheliegend, daran zu denken, dass in dem Blute der Sarkomratten eine besonders giftige Substanz enthalten sein könnte, die vom Tumor aus sehr rasch resorbirt wurde und auf diese Weise den plötzlichen Tod des Thieres herbeiführt. Da jedoch auch Blut von Normalratten dieselbe Wirkung hatte, da ferner defibrinirtes Blut bei Injection in den Tumor von den Ratten sehr gut vertragen wurde, müssen doch andere Factoren dabei maassgebend sein. Nach unserer Ansicht handelt es sich hier um Embolien. Bei der reichen Vascularisation des Tumors ist eine



Verletzung eines Gefässes kaum zu vermeiden. Ein kleines Coagulum geronnenen Blutes könnte dann leicht zu einer Embolie führen.

Wir behalten uns vor, noch genauere Untersuchungen darüber anzustellen und demnächst mitzuteilen und haben diese Beobachtung hauptsächlich deshalb hier erwähnt, um in Anbetracht der grossen Gefahr, die eine Injection in den Tumor selbst bietet, auch bei therapeutischen Versuchen am Menschen zur Vorsicht zu mahnen und vor Einspritzungen in maligne Geschwülste zu warnen. Da durch subcutane Injection von Blut eine Beeinflussung des Tumorwachstums nicht zu erzielen war, hat es den Anschein, dass in der Milz der Sarkomratten Substanzen vorhanden sind, die einen Tumor zur Rückbildung oder zu Wachsthumsstillstand bringen, während das gleichzeitig entnommene Blut dieselben nicht enthält.

Résumé.

1. Der Milz kommt eine grosse Bedeutung in dem an malignem Tumor erkrankten Organismus zu.
2. Splenektomirte Ratten zeigen ein rascheres Tumorwachsthum.
3. Durch Injection von Milzbrei kann bei Sarkomratten eine Rückbildung oder Wachsthumsstillstand des Tumors bewirkt werden.
4. Es scheint dies durch Substanzen (vielleicht nach Art der Antikörper) herbeigeführt zu werden, die im gleichzeitig entnommenen Blute nicht vorhanden sind.
5. Injectionen in maligne Tumoren selbst sind zu vermeiden.

Litteratur.

Oestreich, Berliner klin. Wochenschr. 1910. No. 37.
Braunstein, Berliner klin. Wochenschr. 1911. No. 45. 6. September.
Rohdenburg u. Johnston, Arch. of. intern. med. 1911. No. 4.



XVIII.

Aus der propädeutischen Klinik der deutschen Universität in Prag.

Ueber anfallsweise auftretende regelmässige Kammertachysystolie in Fällen von Irregularis perpetuus.

Von

Priv.-Doc. Dr. **J. Rihl.**

(Hierzu Tafel IV.)

In dem am 23. Congress für innere Medicin zu München im Jahre 1906 erstatteten Referate über „die Unregelmässigkeiten des Herzens" hat H. E. Hering über tachycardische Anfälle mit Pulsus irregularis perpetuus berichtet[1]), während welcher die für den Irregularis perpetuus charakteristische Unregelmässigkeit bestehen blieb.

Seither wurden auf der propädeutischen Klinik weitere Beobachtungen über tachycardische Anfälle bei Patienten mit P. i. p. gemacht, wobei es sich zeigte, dass es bei diesen Patienten auch zu tachycardischen Anfällen kommen kann, bei denen die Kammern ganz regelmässig schlagen.

Sämmtliche Curven, die zur Illustration der eben erwähnten Thatsache dieser Mittheilung beigegeben sind, wurden bei einer Patientin S. gewonnen, die auf der propädeutischen Klinik nach vierwöchentlicher Beobachtung starb. Es handelte sich bei ihr, wie die Section bestätigte, wesentlich um eine recrudescirende Endocarditis an der Mitralklappe mit leichter Insufficienz und Stenose der letzteren, ferner um eine chronische Nephritis.

Die Patientin, bei der zahlreiche graphische Aufnahmen des Herzstosses bezw. Cubitalpulses und des Venenpulses zu verschiedenen Zeiten ihres klinischen Aufenthaltes gemacht worden waren, zeigte ausserhalb des tachycardischen Anfalles, so oft dieselbe untersucht wurde, einen Irregularis perpetuus.

Oft bestand lange Zeit hindurch, wie uns dies beim Irregularis perpetuus wohl bekannt ist[2]), das Bild einer continuirlichen Bigeminie, wobei die Dauer und Vorzeitigkeit der einander folgenden scheinbaren

1) H. E. Hering, Die Unregelmässigkeiten des Herzens. 23. Congress f. innere Medicin. S. 149. 1906.

2) H. E. Hering, Ueber die häufige Combination von Kammervenenpuls mit P. i. p. Deutsche med. Wochenschr. 1908.



Bigemini sehr wechselte. Vagusdruck bewirkte eine vorübergehende Verlängerung der Dauer dieser Bigemini (Fig. 1).

Während des Anfalles schlug die Kammer ganz regelmässig; die ersten Kammerschläge erfolgten mit zunehmender Beschleunigung, bis sich die Frequenz auf eine Grösse einstellte, die selbst während der Dauer sehr langer Anfälle nur um Geringes schwankte. Die Höhe der Pulsfrequenz der einzelnen Anfälle bewegte sich zwischen 165 und 195 in der Minute[1]).

Die Dauer der einzelnen Anfälle variirte innerhalb sehr weiter Grenzen; wir beobachteten einerseits Anfälle, die viele Stunden lang ununterbrochen anhielten, andererseits solche, die sich nur auf einige wenige frequente Kammerschläge beschränkten.

Es liessen sich alle möglichen Uebergänge zwischen dem Auftreten zweier oder dreier vorzeitiger Kammerschläge und dem einer stundenlang andauernden Kammertachysystolie beobachten.

Dem Auftreten einer sehr lang andauernden Kammertachysystolie ging oft das Auftreten einer Anzahl ganz kurzer, nur aus wenigen vorzeitigen Kammerschlägen bestehenden Kammertachysystolien voran (Fig. 3).

Während der Kammertachysystolie bestand stets ein Kammervenenpuls wie beim I. p. (Fig. 4); seine Form stimmte nahezu genau mit der Form jener Venenpulse überein, die den während des Bestandes des I. p. vereinzelt auftretenden vorzeitigen Kammerschlägen entsprachen, was darin seinen Grund findet, dass sich auch bei den letzteren die vk-Welle auf die vorangehende Stauungswelle s aufsetzt.

Fig. 5b zeigt einen kurzen tachycardischen Anfall; der erste vorzeitige Kammerschlag dieses Anfalles unterscheidet sich, was seine Vorzeitigkeit und seinen Venenpuls betrifft, nicht in principieller Weise von den vereinzelt auftretenden vorzeitigen Kammerschlägen, der letzte Kammerschlag ist durch eine deutliche Pause von dem nächstfolgenden Schlage getrennt.

Gelegentlich gelang es uns, lang andauernde tachycardische Anfälle durch Vagusdruck zum Verschwinden zu bringen, wobei der Anfall meist erst einige Secunden nach Beendigung des Druckes aufhörte; es war in dieser Beziehung kein Unterschied zu merken, ob auf den rechten oder linken Vagus gedrückt wurde.

Es möge bemerkt sein, dass mitunter nach Coupirung eines Anfalles durch Vagusdruck kurze Zeit hindurch eine annähernd regelmässige Pulsfrequenz auftrat (Fig. 5), eine Erscheinung, die auch gelegentlich spontan beobachtet wurde (Fig. 7).

Was die Pathogenese der Ventrikeltachysystolie in dem hier als Beispiel gegebenen Falle anlangt, so ist es wichtig, hervorzuheben, dass

1) Während der tachycardischen Anfälle bestand ein Pulsus paradoxus (Fig. 2), bei dem die Vergrösserung der Pulse in die Inspiration fiel, wie ich dies schon bei einem Falle beschrieben habe (J. Rihl, Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen. Diese Zeitschr. 2. Bd. S. 90. 1905).



während der regelmässigen Kammertachysystolie der Kammervenenpuls bestehen bleibt und nicht ein Vorhofvenenpuls auftritt; das vorübergehende Verschwinden des P. i. p. mit dem Auftreten eines Vorhofvenenpulses wurde von H. E. Hering bereits im Jahre 1905 in seiner Mittheilung „Ueber die häufige Combination von Kammervenenpuls mit P. i. p.“[1]) beschrieben und seit dieser Zeit auf der propädeutischen Klinik einigemal beobachtet, worüber in einer demnächst erscheinenden Mittheilung berichtet werden soll.

Aus dem Vorhandensein des Kammervenenpulses während der Ventrikeltachysystolie geht hervor, dass der Vorhof während derselben ein derart abnormes Verhalten zeigt, dass die Vorhofcomponente des normalen Venenpulses nicht zum Ausdruck kommt. Es darf als festgestellt betrachtet werden, dass beim P. i. p. dieses Verhalten des Vorhofes auf einem Flimmern desselben beruht und wir dürfen daher wohl schliessen, dass auch während der Kammertachysystolie das Vorhofflimmern weiter besteht.

Der Einwand, dass während der Ventrikeltachysystolie der Vorhof dennoch, nur mehr oder minder gleichzeitig mit der Kammer schlagen könnte, erscheint dadurch hinfällig, dass aus der Form des Venenpulses sich nicht nur kein Anhaltspunkt für die Betheiligung einer Vorhofaction an seiner Configuration ergiebt, sondern dass, wie betont, der Venenpuls während der Kammertachysystolie im Wesentlichen dieselbe Form zeigt wie der Venenpuls beim I. p., wo der Vorhof nicht schlägt.

Wenn die Kammer während der tachycardischen Anfälle trotz des Bestehens eines Vorhofflimmerns regelmässig schlägt, so weist dies darauf hin, dass ihr Rhythmus nicht mehr durch die von dem flimmernden Vorhof kommenden Leitungsreize beherrscht wird, sondern von einer anderen Stelle aus, an der eine frequente Reizbildung stattfindet, bestimmt wird, es sich also um eine heterotope Tachycardie handelt.

Da in unserem Falle alle möglichen Uebergänge von vereinzelt auftretenden vorzeitigen Kammerschlägen beim I. p. zu lang andauernden Kammertachysystolien bestanden, liegt der Gedanke nahe, dass die Reize, die die Kammertachysystolie auslösen, die gleichen sind wie jene, welchen die vereinzelten vorzeitigen Kammerschläge beim I. p. ihre Existenz verdanken.

Der Umstand, dass die heterotope Tachycardie plötzlich beginnt und aufhört, ferner, dass sie durch Vagusdruck zum Verschwinden gebracht werden kann, macht es möglich, dieselbe auf das Auftreten heterotoper Ursprungsreize zu beziehen und in Zusammenhang zu bringen mit einer Asseleranserregung, wie dies H. E. Hering in seiner Mittheilung „Zur Analyse der paroxysmalen Tachycardie“[2]) auseinandergesetzt hat.

Nach den vorliegenden experimentellen Beobachtungen pflegt bei den durch Acceleranserregung ausgelösten Tachycardien sich meist

1) Deutsche med. Wochenschr. No. 6. 1906.

2) Münchener med. Wochenschr. No. 37. 1911.



Kammer und Vorhof zu betheiligen; dass es hier nur zu einer Kammertachysystolie kommt, scheint begreiflich, da der flimmernde Vorhof durch die von der heterotopen Reizbildungsstelle kommenden Erregungen nicht beeinflusst wird.

Ueber den Ausgangspunkt der heterotopen Ursprungsreize in diesem Falle lässt sich nichts anderes sagen, als dass sie mit Beziehung auf den Tawara'schen Knoten wohl nicht supranodal sind; ob sie jedoch intra- oder infranodal sind, muss dahingestellt bleiben.

Nach unseren Ausführungen kommt es demnach in dem hier mitgetheilten Falle von P. i. p. zu einer paroxysmalen Kammertachysystolie.

XIX.

Aus der II. medicinischen Klinik der Charité in Berlin
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Kraus).

Die Atophanwirkung beim Gesunden und beim Gichtiker.[1])

Von

Dr. **Karl Retzlaff,**
Assistent der Klinik.

Die von Nicolaier und Dohrn (1) im Jahre 1908 beschriebene Wirkung der jetzt unter dem Namen Atophan im Handel bekannten 2-Phenyl-Chinolin-4-Carbonsäure besteht in einer ganz einzigartigen electiven Beeinflussung des Purinstoffwechsels. Die genannten Autoren stellten fest, dass durch das Atophan lediglich eine starke Vermehrung der Elimination der Harnsäure zu Stande kam, und zwar bei Ernährung nicht nur mit gemischter Kost, sondern auch bei purinfreier. Diese vermehrte Harnsäureausscheidung, die in einzelnen Fällen bis zu 300 pCt. betrug, trat mitunter schon nach kurzer Zeit (45 Minuten) auf. Die Ausscheidungscurve des Gesammt-N, die des Purinbasen-N und der Phosphorsäure wurde durch das Atophan ebensowenig verändert, wie die Wasserdiurese. Nicolaier und Dohrn stellten sich diese Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels als eine Art toxischer Wirkung auf die bei der Bildung der endogenen Harnsäure betheiligten Factoren vor. Die nach Aussetzen des Mittels eintretende Verringerung der Harnsäureausscheidung erklärten sie so, dass der Körper, nachdem er grössere Mengen harnsäurebildenden Materials verloren habe, mit dem noch vorhandenen spare, bis das Deficit ausgeglichen sei.

Die von Nicolaier und Dohrn mitgetheilten Befunde sind dann von anderen Autoren nachgeprüft und bestätigt. Zunächst wandten Tschernikow und Magat (2) das Atophan bei der Gicht an und berichteten auch bei dieser über analoge Resultate, wie sie Nicolaier und Dohrn bisher nur an Gesunden festgestellt hatten (Steigerung der Harnsäureausscheidung bis zu 216 pCt.). In eingehender Weise hat dann Weintraud (3) die Untersuchungen an Gesunden und Gichtikern fortgeführt. Nicht nur konnte er die von Nicolaier und Dohrn gefundenen Resultate in vollstem Maasse beim Gesunden bestätigen, sondern er konnte auch denselben Einfluss des Atophans beim Gichtiker feststellen.

1) Nach einem am 15. Januar 1912 im Verein für innere Medicin und Kinderheilkunde gehaltenen Vortrage.



Auch bei der Gicht fand er eine elective Vermehrung der Harnsäureausscheidung nach Atophan, eine Nichtbeeinflussung der Urinmenge, Purinbasen, Gesammt-N und Phosphorsäureausscheidung. Als Angriffspunkt des Atophans nahm Weintraud die Niere an, deren eine Partiarfunction die Harnsäureausscheidung, es electiv beeinflusse. Die Mehrausscheidung von Harnsäure bei purinfreier Ernährung erklärt er so, dass, weil die Harnsäure, das Endproduct des fermentativen Nucleinabbaues beim Menschen, vollkommener infolge der Atophanwirkung eliminirt werde, auch der fermentative Process quantitativer verlaufe und mehr Harnsäure aus der gleichen Menge endogenen Purins als vorher gebildet werde.

Seine Assistenten Frank und Bauch (4, 5) haben dann in weiteren Versuchen auch den Einfluss des Atophans auf die Ausscheidung exogener Purinzulagen geprüft und haben bei Nucleinverfütterung per os und intravenösen Harnsäureinjectionen festgestellt, dass beim Gesunden die Ausscheidung prompter bei gleichzeitiger Atophandarreichung erfolgte als ohne Atophan, dass ferner beim Gichtiker die exogene Harnsäure unter der Atophanwirkung quantitativ ausgeschieden wurde. Frank und Bauch sehen auch in diesem Verhalten eine Stütze der Weintraud'schen Theorie, dass das Atophan die Leistungsfähigkeit der Niere gegenüber der im Kreislauf befindlichen Harnsäure steigere.

Starkenstein (6) hat dann auf thierexperimentellem Wege die Frage der Atophanwirkung zu klären versucht. Während Weintraud und Fromherz beim Hunde nach Atophandarreichung eine Vermehrung des Allantoins, des Endproductes des Nucleinabbaus im Hundestoffwechsel, beschrieben hatten, fand Starkenstein im Gegensatz dazu in mehreren Versuchen ein Ansteigen der Harnsäure- und eine Abnahme der Allantoinausscheidung. Es tritt also beim Hunde unter der Atophanwirkung eine Störung der Harnsäureoxydation zu Allantoin ein. Dass in Oxydationsversuchen mit überlebenden Organen das Atophan die Harnsäureoxydation sowohl in seinen wie in Nicolaier und Dohrn's Versuchen nicht hemmte, führt er auf eine andere Wirkung des Atophans im lebenden Organismus zurück, zumal nach Nicolaier und Dohrn das Atophan nicht als solches, sondern in Form bestimmter Abbauproducte wirksam sei. Was nun die Atophanwirkung im menschlichen Organismus anbelangt, so hält Starkenstein, da er auf Wiechowski's Boden steht, dass zwar beim Thiere die Harnsäure zu Allantoin oxydirt werde, dass aber beim Menschen die Harnsäure ein Endproduct darstelle, die Harnsäurevermehrung nach Atophan als Störung einer normalen Oxydation für ausgeschlossen. Die Ansicht Weintraud's einer Nierenwirkung des Atophans jedoch lehnt er aus verschiedenen Gründen ab, vielmehr nimmt er an, dass das Atophan die zum Zerfall bestimmten Nucleoproteide rascher zum Abbau bringe und auf diese Weise eine vermehrte Bildung der endogenen Harnsäure bedinge.

Bei dieser Lage der Dinge erschien es wohl angebracht, auch den Versuch zu unternehmen, zur Klärung der Atophanwirkung beizutragen, und so habe ich eine grosse Anzahl von Untersuchungen an Gesunden und Gichtikern vorgenommen. Von unseren zahlreichen Versuchen seien nur einige hier mitgetheilt, da diemeisten keine besonderen Abweichungen



vom beschriebenen Verhalten zeigten. Als Gesunde nahmen wir Patienten, die wegen irgend eines Leidens in der Klinik waren, bei denen aber der Purinstoffwechsel intact war. Bestimmt wurde der Gesammtstickstoff nach Kjeldahl, die Harnsäure und Purinbasen nach Krüger-Schmidt, Phosphorsäure mittelst der Uranacetatmethode und in den meisten Fällen die Blutharnsäure vor, während und nach der Atophanmedication nach der von Brugsch-Schittenhelm (7) angegebenen Methode.

Als Beispiel für die in den anderen Fällen gleich ablaufende Atophanwirkung beim Gesunden sei Patient Sch. herausgegriffen. Pat. Sch., 16 Jahre alt. Vitium cordis congenitale im Stadium der Compensation. Seit dem 8. 10. 11 purinfreie Diät. Das Gewicht ist während der Versuchsperiode das gleiche.

	Urinmenge	N	Harnsäure	Purinbasen-N	P_2O_5.	
19. 10. 11	1640	9,05	0,286	0,021	2,03	
20. 10.	1460	8,32	0,285	0,022	1,90	
21. 10.	1640	8,75	0,286	0,018	2,01	
22. 10.	1280	8,39	0,304	0,023	1,95	
23. 10.	1195	7,97	0,326	0,019	1,51	
24. 10.	910	8,16	0,297	0,020	1,74	
25. 10.	960	8,85	**0,564**	0,017	2,11	3,0 g Atophan
26. 10.	530	8,27	**0,403**	0,019	1,75	3,0 g Atophan
27. 10.	1600	9,02	0,363	0,020	2,30	
28. 10.	1200	7,35	0,174	0,020	1,66	
29. 10.	1050	7,97	0,249	0,022	1,98	
30. 10.	1150	8,26	0,287	0,018	2,12	
31. 10.	1250	8,08	0,294	0,021	2,07	

Das Mittel der Harnsäureausscheidung an den Vortagen beträgt 0,297, die Vermehrung der Harnsäure durch das Atophan also etwa 150 pCt. Gesammtstickstoff, Purinbasen, Phosphorsäure und Urinmenge erwiesen sich auch in unseren anderen Curven als nicht vermehrt.

Unter den Versuchen an Gesunden sei noch einer hervorgehoben, der einen 35jährigen etwas anämischen Neurastheniker S. betrifft und bei dem das Atophan in steigender Dosis mehrere Tage lang gegeben wurde.

	Urinmenge	Gesammt-N	Harnsäure	Purinbasen-N	P_2O_5	
17. 6. 11	1185	9,49	0,319	0,009	3,45	
18. 6.	1440	8,91	0,342	0,008	3,95	
19. 6.	1210	11,04	0,394	0,014	4,60	
20. 6.	1670	11,69	0,323	0,016	3,60	
21. 6.	1840	12,52	0,301	0,015	3,61	
22. 6.	2360	12,74	0,372	0,021	4,53	
23. 6.	1555	12,58	**0,529**	0,025	3,67	4 × 0,5 g Atophan
24. 6.	1815	12,76	**0,423**	0,017	4,50	4 × 0,5 g „
25. 6.	2210	13,21	**0,868**	0,014	4,43	6 × 0,5 g „
26. 6.	2320	13,13	**0,711**	0,012	4,41	6 × 0,5 g „
27. 6.	1840	11,47	**0,502**	0,014	3,39	8 × 0,5 g „
28. 6.	2225	11,53	**0,365**	0,016	3,78	8 × 0,5 g „
29. 6.	1750	11,61	**0,478**	0,009	4,10	2 g „
30. 6.	1950	12,45	0,266	0,010	4,41	
1. 7.	2030	11,08	0,324	0,011	4,06	

Bei dieser Art der Atophandarreichung zeigt sich nach der im täglichen Durchschnitt 0,342 g U betragenden Vorperiode auf je 4 × 0,5 g Atophan an den beiden Tagen eine fast 100 pCt. betragende Mehrausscheidung, diese steigt am 3. und 4. Atophantage bei 6 × 0,5 g auf etwa 300 pCt., um darnach durch 8 × 0,5 nicht höher zu werden, sondern allmählich abzufallen. Die am 29. auf einmal der Blutuntersuchung wegen gegebenen 2,0 g Atophan bringen dann nochmals einen Ausschlag auf 0,478 g U hervor.

Von unseren Gichtkranken möchte ich nur die Tabellen von drei Patienten anführen, deren Stoffwechselbeobachtung sich über längere Zeit erstreckte.

Patient F., 63 Jahre alt. Arthritis uratica. Kommt im Anfall in mehreren Gelenken ins Krankenhaus. Während der Beobachtung klingen unter den gewöhnlichen Proceduren die Anfälle ab resp. wiederholen sich in leichterer Weise. Ehe noch der Anfall am 22. 5. abgelaufen ist, beginnt die Atophanmedication in der in der Tabelle sichtbaren steigenden Dosirung. Dabei ausserordentliche Besserung gleich nach Beginn der Atophantherapie, während derselben gutes Wohlbefinden. 5 Tage nach Aussetzen des Atophans leichter Anfall im linken Grosszehengelenk. Pat. wird auf seinen Wunsch am 10. 5. entlassen.

	Urinmenge	N	Harnsäure	Purinbasen-N	P_2O_5	
9. 5. 11	1720	27,93	1,085	0,084	—	
10. 5.	1350	21,40	1,148	0,120	—	
11. 5.	1720	23,60	1,286	0,163	—	
12. 5.	1660	22,87	1,028	0,155	—	
13. 5.	1300	17,84	0,846	0,200	—	
14. 5.	1555	17,98	1,078	0,134	—	
15. 5.	1225	18,01	0,854	0,098	—	
16. 5.	2100	24,11	1,200	0,168	3,36	Anfälle
17. 5.	2180	21,97	1,058	0,154	2,70	
18. 5.	1000	11,20	0,716	0,095	2,28	
19. 5.	1700	17,23	0,714	0,030	3,54	
20. 5.	2050	17,74	0,616	0,037	3,40	
21. 5.	2120	19,65	0,819	0,037	2,97	
22. 5.	1610	12,62	0,639	0,030	3,25	
23. 5.	2180	10,86	**1,199**	0,046	3,05	4 × 0,5 g Atophan
24. 5.	3145	12.68	**1,535**	0,059	3,27	4 × 0,5 g „
25. 5.	2020	10,75	**0,814**	0,036	3,03	6 × 0,5 g „
26. 5.	2260	11,96	**0,911**	0,039	3,57	6 × 0,5 g „
27. 5.	2280	11,62	**0,646**	0,032	3,24	6 × 0,5 g „
28. 5.	3090	11,77	**0,772**	0,069	2,66	6 × 0,5 g „
29. 5.	1770	10,70	**1,015**	0,025	4,35	6 × 0,5 g „
30. 5.	2000	16,63	**1,147**	0,034	3,80	8 × 0,5 g „
31. 5.	2260	18,73	**1,096**	0,032	4,11	8 × 0,5 g „
1. 6.	2600	16,67	**0,939**	0,040	3,90	8 × 0,5 g „
2. 6.	1815	13,92	**0,960**	0,047	2,98	10 × 0,5 g „
3. 6.	1640	13,91	**0,964**	0,039	3,79	10 × 0,5 g „
4. 6.	1300	9,46	0,339	0,027	2,68	
5. 6.	1930	13,56	0,458	0,022	2,84	
6. 6.	1910	14,39	0,554	0,029	3,00	
7. 6.	1460	12,10	0,469	0,034	3,04	
8. 6.	1830	13,83	0,661	0,013	3,73	Anfall
9. 6.	1235	9,13	0,472	0,031	2,15	

Pat. Tr., 45 Jahre alt. Arthritis uratica. Anfallsfrei.

	Urinmenge	N	Harnsäure	Purinbasen-N	P_2O_5	
19. 6. 11	2120	10,51	0,396	0,045	1,65	
20. 6.	1965	9,41	0,330	0,039	2,08	
21. 6.	1875	12,44	0,388	0,038	2,36	
22. 6.	1600	13,40	0,386	0,022	2,34	
23. 6.	1700	13,95	0,325	0,018	2,52	
24. 6.	1150	13,23	0,345	0,016	2,44	
25. 6.	1575	15,21	0,394	0,012	2,21	
26. 6.	1530	14,61	0,305	0,028	2,69	
27. 6.	2210	16,34	0,362	0,027	2,61	
28. 6.	2260	15,88	0,394	0,024	2,85	
29. 6.	1930	13,24	0,385	0,014	2,28	
30. 6.	1870	13,46	0,330	0,010	2,24	
1. 7.	2575	14,42	0,308	0,007	2,73	
2. 7.	2540	13,66	0,363	0,032	2,90	
3. 7.	2540	12,30	**0,437**	0,036	2,18	2 g Atophan
4. 7.	3200	19,71	**0,564**	0,031	3,71	4 × 0,5 g "
5. 7.	2480	16,11	**0,505**	0,016	2,68	4 × 0,5 g "
6. 7.	2500	16,31	**0,509**	0,009	2,65	6 × 0,5 g "
7. 7.	2850	16,68	**0,497**	0,026	2,68	6 × 0,5 g "
8. 7.	1600	14,16	**0,605**	0,016	3,04	8 × 0,5 g "
9. 7.	1500	14,91	**0,573**	0,013	2,91	8 × 0,5 g "
10. 7.	2140	17,68	0,404	0,036	3,34	
11. 7.	2140	17,08	0,395	0,027	2,95	
12. 7.	1595	16,12	0,304	0,025	3,19	
13. 7.	2350	23,75	0,558	0,039	4,28	Gichtanfall
14. 7.	2060	22,61	0,389	0,013	4,08	
15. 7.	1660	19,75	0,317	0,027	4,02	
16. 7.	1820	22,68	0,382	0,025	3,86	
17. 7.	2335	22,69	0,353	0,025	3,18	
18. 7.	2750	19,33	0,324	0,037	2,59	
19. 7.	2315	18,99	0,341	0,029	3,15	
20. 7.	1825	16,91	0,337	0,015	2,88	
21. 7.	2445	21,36	0,361	0,007	3,81	
22. 7.	1940	19,01	0,358	0,024	3,18	
23. 7.	2030	19,46	0,363	0,027	3,36	
24. 7.	1815	18,70	0,334	0,009	4,10	
25. 7.	1980	20,68	0,372	0,025	4,12	
26. 7.	1790	19,75	**0,722**	0,029	3,94	6 × 0,5 g Atophan
27. 7.	1675	20,59	**0,704**	0,040	4,72	6 × 0,5 g "
28. 7.	1810	19,56	0,456	0,014	4,13	
29. 7.	2120	21,43	0,393	0,034	3,65	
30. 7.	1980	21,84	0,364	0,032	3,52	
31. 7.	2180	23,20	0,355	0,032	4,19	
1. 8.	2135	23,02	0,347	0,033	4,31	
2. 8.	1750	22,54	0,358	0,021	4,94	
3. 8.	2330	22,31	0,361	0,033	5,03	

Pat. M., 40 Jahre alt. Arthritis uratica. Kommt im Anfall in die Klinik.

	Urinmenge	N	Harnsäure	Purinbasen-N	P_2O_5	
7. 9. 11	1540	16,64	1,028	0,026	3,39	Gichtanfälle
8. 9.	1115	14,77	1,119	0,037	2,65	
9. 9.	825	16,24	0,951	0,045	2,52	
10. 9.	940	17,79	1,078	0,049	3,23	

	Urin-menge	N	Harn-säure	Purin-basen-N	P_2O_5	
11. 9. 11.	815	15,56	1,135	0,035	2,84	
12. 9.	1615	28,94	1,407	0,078	5,04	Gichtanfälle
13. 9.	1220	18,07	1,027	0,037	3,27	Gichtanfälle
14. 9.	2260	18,41	0,959	0,065	2,12	Gichtanfälle
15. 9.	2190	16,31	0,855	0,044	2,45	Gichtanfälle
16. 9.	3305	15,27	0,737	0,046	2,84	Gichtanfälle
17. 9.	3310	19,18	0,806	0,060	3,38	Gichtanfälle
18. 9.	2330	14,42	**1,287**	0,036	2,14	6 × 0,5 g Atophan
19. 9.	2230	16,73	**0,773**	0,017	2.23	6 × 0,5 g "
20. 9.	1445	8,74	**0,692**	0,024	1,71	6 × 0,5 g "
21. 9.	1775	11,38	0,429	0,027	1,53	
22. 9.	2475	9,08	0,447	0,024	1,29	
23. 9.	2470	11,34	0,420	0,021	2,22	
24. 9.	2500	10,85	0,588	0,026	1,95	
25. 9.	2390	8,97	0,853	0,028	2,01	
26. 9.	875	5,37	0,636	0,013	0,91	Gichtanfall
27. 9.	1280	8,85	**0,930**	0,037	2,41	6 × 0,5 g Atophan
28. 9.	2040	10,17	**0,711**	0,020	2,28	6 × 0,5 g "
29. 9.	3420	15,03	**1,135**	0.041	2,12	6 × 0,5 g "
30. 9.	2150	11,86	0,740	0,039	1,08	
1. 10.	1800	9,98	0,643	0,043	1,22	
2. 10.	880	5,54	0,218	0,018	1,21	

Wir haben in unseren zahlreichen Versuchen im Wesentlichen die schon beschriebene Wirkung des Atophans bestätigen können. Auch wir konnten feststellen, dass bei purinfrei ernährten Gesunden und Gichtikern das Mittel schon in kleinen Gaben eine beträchtliche Vermehrung der Harnsäureausscheidung bewirkt, grössere Dosen wirken nicht immer in proportional stärkerer Weise, wie überhaupt die Atophanwirkung bei den einzelnen Patienten untereinander ungleich und auch bei demselben Patienten nicht immer eine gleich starke zu sein pflegt. Nach Aussetzen des Atophans bemerkten auch wir entweder gleich am nächsten oder erst am zweiten Tage ein Absinken der Harnsäureausscheidung unter die vor der Medication gefundene endogene Curve. Bei mehrtägiger Darreichung sank im Allgemeinen die Harnsäurecurve herab, allerdings auch bei 7—8tägiger Anwendung des Atophans erreichte sie nie die endogene Curve. Längere Zeit als die angegebene haben wir in unseren Stoffwechselversuchen das Atophan nicht verabreicht. In einzelnen Fällen beobachteten wir bei mehrtägiger Anwendung trotz allmählicher Erhöhung der Atophandosen dennoch ein Absinken der Harnsäurecurve.

Besonders bemerkenswerth ist dabei das Verhalten des purinfrei ernährten Gesunden, der auf seiner endogenen Harnsäurecurve angelangt ist. Der Gesunde scheidet bei purinfreier Kost eine tägliche Harnsäuremenge von 0,3—0,6 g aus, die eine individuelle und beharrlich festgehaltene Constante darstellt. Diese sogenannte endogene Harnsäure verdankt ihre Entstehung Mauserungsvorgängen des Kernnucleins im ganzen Organismus. Es entsteht nun die Frage, wie kann das Atophan bei dem auf der endogenen Harnsäureausscheidung angelangten Gesunden die Harnsäureausscheidung vermehren. Weintraud hat zur Erklärung dieses Vorgangs die Nierenwirkung als primäres Moment



herangezogen und das Plus an gebildeter Harnsäure secundär durch die Möglichkeit eines durch die Fortschaffung der Abbauproducte gebesserten fermentativen Geschehens aufgefasst. Nun muss unseres Ermessens, wenn das Atophan am Nierenparenchym angreift, die Harnsäurevermehrung auf das ausserhalb des Blutes befindliche Nierensystem beschränkt sein. Ebenso wie beim Phloridzindiabetes der Blutzuckergehalt nicht gesteigert ist, obgleich eine Glykosurie eintritt, so dürfte auch bei reiner Nierenwirkung des Atophans beim purinfrei eingestellten Gesunden; bei dem nach den Untersuchungen von Brugsch und Schittenhelm (7) keine Harnsäure im Venenblut nachweisbar ist, keine Harnsäure im Venenblut auftreten.

Um dieses Verhalten zu klären, haben wir nun fast durchgehends bei unseren Stoffwechselversuchen das Blut vor und nach der Atophandarreichung auf seinen Harnsäuregehalt untersucht. Was zunächst unsere Versuche an purinfrei ernährten Gesunden betrifft, so sind wir da derartig vorgegangen, dass wir 2 g Atophan in einmaliger Dosis verabfolgt und dann 2 Stunden danach das Blut in der gewöhnlichen Weise auf Harnsäure untersucht haben. Wir fanden so übereinstimmend in mehreren Fällen, in denen das Blut vorher bei mehrtägiger purinfreier Ernährung harnsäurefrei sich erwiesen hatte, zwei Stunden nach der 2 g betragenden Atophanmedication einen Gehalt an Harnsäure von 1,5—3,8 mg in 100 ccm Armvenenblut. Wir stehen mit diesen Befunden im Gegensatz zu den Untersuchungen von Deutsch (8), der in 3 Fällen nach Atophanverabreichung keine Harnsäure im Venenblut feststellen konnte. Wie können uns dieses negative Resultat nicht erklären, da unsere Versuche durchaus gleichsinnig verliefen. Dass die Methodik der Harnsäureblutuntersuchung Schwierigkeiten in sich birgt, soll nicht bestritten werden, indessen muss betont werden, und wir stehen da in Uebereinstimmung mit anderen Autoren (Gudzent u. a.), dass man bei geeigneter Technik dennoch genügend sichere Resultate erhält. Unser Vorgehen war ein derartiges, dass wir das nach der Krüger-Schmidt'schen Methode nach Eindampfen mit Salzsäure gewonnene Sediment mikroskopisch auf die bekannten typischen Harnsäurekrystalle untersuchten und darnach unter thunlichster Vermeidung von Verlusten den gesammten Niederschlag mit der zur mikroskopischen Untersuchung entnommenen Probe zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwandten. Inzwischen hat Dohrn (9) diesen unseren Befund von Harnsäure im Venenblut des purinfrei ernährten Gesunden nach Atophan bestätigt.

Nach diesen Ergebnissen glauben wir also eine elective Nierenwirkung des Atophans im Sinne Weintraud's ausschliessen zu dürfen. Aber auch das Verhalten des gichtischen Blutes scheint uns mit der Theorie der Nierenwirkung nicht im Einklang zu stehen. Der erhöhte Harnsäurespiegel des Blutes bei der Gicht müsste doch, wenn durch das Atophan eine Ausschwemmung der Blutharnsäure erfolgte, wesentlich sinken bezw. müsste die Harnsäure aus dem Blute verschwinden. Zuelzer (10) hat über drei derartige Untersuchungen berichtet, in denen er bei Gichtikern in zwei Fällen eine Abnahme, im dritten ein Verschwinden der Harnsäure aus dem Blute constatirt hatte.



Wir kamen bei unseren Versuchen zu folgenden Resultaten:

Bei dem Gichtkranken T., dessen Stoffwechseltabelle oben mitgetheilt ist, wurden gefunden in 100 ccm Armvenenblut:

am 19. 6. 11	Tag der Aufnahme	5,6 mg Harnsäure
„ 3. 7.	2 Stunden nach 2 g Atophan, Patient ist jetzt seit 14 Tagen purinfrei ernährt	3,94 „ „
„ 10. 7.	Pat. hat 20 g Atophan in 7 Tagen bekommen	2,0 „ „
„ 3. 8.	Inzwischen dauernd purinfrei ernährt und am 26. und 27. 7. nochmals 6 g Atophan	9,59 „ „

In einem anderen Falle von Gicht fanden wir am 11. 5. 11 bei der Aufnahme 8,54 mg Harnsäure in 100 ccm Blut und vier Wochen später, nachdem der Patient inzwischen 40 g Atophan gegessen hatte, 6 mg am 9. 6. 11.

Bei einem weiteren Gichtkranken fanden wir bei der Aufnahme 7,14 mg und drei Wochen später nach Einschaltung von zwei je dreitägigen Atophanperioden mit je 9 g Atophan einen Harnsäureblutgehalt von 5,62 mg U.

Bei zwei weiteren Fällen von Gicht wurde bei der Aufnahme 3,78 bezw. 2,94 mg U in 100 ccm Blut festgestellt und nach der Atophanperiode ergab die Untersuchung 3,5 bezw. 3,2 mg U.

Wir haben also auch aus diesen Zahlen, denen wir noch einige andere gleichsinnige anfügen könnten, schliessen zu können geglaubt, dass das Atophan nicht die Blutharnsäure bei der Gicht zum Verschwinden bringt. Es ist in einzelnen Fällen eine Abnahme des Harnsäuregehaltes im Blute zu constatiren, und da decken sich unsere Resultate mit denen Zuelzer's, aber einerseits ist dieser Effect wohl in erster Linie auf die Fernhaltung exogener Nucleine zurückzuführen, wie auch bei Gichtikern, die ohne Atophan behandelt sind, festzustellen ist, andererseits sind diese Abnahmen sehr geringfügig und in anderen Fällen fehlt die Abnahme ganz, sondern findet sogar eine Vermehrung des Harnsäuregehaltes statt. Ein Verschwinden der Blutharnsäure haben wir in keinem Falle feststellen können. Es lassen also unseres Ermessens diese Befunde nicht die Deutung zu, dass das Atophan die Nieren zur Ausschwemmung der Blutharnsäure befähige.

Wir müssen demnach die Atophanwirkung als eine directe Beeinflussung des Nucleinstoffwechsels ansehen. Zur Erklärung dieser Einwirkung sind bisher folgende Möglichkeiten herangezogen. Nicolaier und Dohrn haben sich zuerst vorgestellt, dass das Atophan eine Art toxischer Wirkung auf die bei der endogenen Harnsäurebildung betheiligten Factoren ausübe. Sie haben dabei die Frage offen gelassen, ob die gesteigerte Bildung der endogenen Harnsäure durch vermehrten Zellzerfall oder durch vermehrten Auf- und Abbau der Zellkernsubstanzen oder durch eine Beschleunigung der enzymatischen Oxydation der in den Muskelzellen gebildeten Purinbasen bewirkt ist. Von Starkenstein ist besonders die Auffassung betont, dass die Harnsäurevermehrung nach Atophan einem gesteigerten Abbau der zum Zerfall bestimmten Nucleoproteide ihre Entstehung verdankt.



Gegen einen derartigen vermehrten Nucleinzerfall schien von vornherein der Umstand zu sprechen, dass sowohl Nicolaier und Dohrn, als auch Starkenstein in ihren Versuchen die Phosphorsäureausscheidung nicht vermehrt fanden. Die Autoren suchten daher diese Unstimmigkeit durch Annahme einer Retention des Phosphors im Organismus zu erklären. Weintraud hat dann noch darauf hingewiesen, dass auch die Schwefelausscheidung nicht vermehrt sei, sodass also auch deshalb ein gesteigerter Kernzerfall ausser Betracht läge. Diese Einwürfe scheinen mir nun nicht ganz stichhaltig zu sein. Bei der geringen Menge des in den Nucleinen enthaltenen und bei eventuellem Zerfall derselben im Urin erscheinenden Phosphors und Schwefels kann ein Plus bei dem ohnehin unter gleichbleibender Einstellung wahrzunehmenden Schwanken der Phosphorsäure- und Schwefelcurve wohl verdeckt werden.

Durch die Starkenstein'schen Versuche ist erwiesen, dass beim Thier eine Hemmung der Harnsäureoxydation durch das Atophan bewirkt wird. Starkenstein selbst steht als Anhänger Wiechowski's einer Uebertragung dieser Versuche auf den menschlichen Stoffwechsel ablehnend gegenüber. Immerhin jedoch könnte man an eine derartige Wirkung des Atophans beim Menschen denken. Wenn auch die Hemmung der Urikolyse durch das Atophan beim Menschen als allein ausreichende Erklärung der Harnsäurevermehrung wohl nicht in Betracht kommt, so könnte sehr wohl eine derartige hemmende Wirkung bei einem complexen Vorgang mit in Frage kommen.

Beim Gichtiker dürfte sich die Atophanwirkung im Beginn sicherlich in erster Linie auf eine Mobilisirung der im Organismus deponirten Harnsäure erstrecken. Beobachtungen von Tophi haben uns gezeigt, dass dieselben unter der Atophanmedication zusehends kleiner werden, mit anderen Worten also eine Mobilisirung der Harnsäure stattfindet, die dann, da die Gichtniere an sich nicht zur Ausscheidung des Harnsäure unbefähigt ist, durch die Niere eliminirt wird. Sollte nun nicht eine derartige Möglichkeit auch beim Purinstoffwechsel-Gesunden bestehen? Wir haben die Vorstellung, dass auch im gesunden Organismus analog dem im Körper aufgestapelten Eiweiss ein gewisser Vorrath, wenn auch nicht an Harnsäure so an oxydablen Vorstufen derselben aufgespeichert ist. Als Organ einer derartigen Speicherung kommt z. B. die Leber u. a. in Betracht, wofür noch nicht veröffentlichte Versuche sprechen, die Rosenberg auf Veranlassung von Brugsch ausgeführt hat. Es wäre nun die Atophanwirkung so denkbar, dass durch das Mittel eine Mobilisirung mit eventuell gleichzeitiger Oxydation der Vorstufen zu Harnsäure aus dem in den Organen vorhandenen Vorrath statt hätte. Allmählich würde dann unter der gesteigerten Ausschwemmung eine Abnahme des Vorraths und ein Nachlassen der Harnsäureausscheidung auftreten, und mit dieser Vorstellung wäre gut in Einklang zu bringen die nach Aussetzen des Atophans eintretende Einsparung harnsäurebildenden Materials.

Andererseits muss wohl aber dem Atophan auch ganz besonders noch ein Einfluss auf die Fermentthätigkeit im Nucleinstoffwechsel zugeschrieben werden. Nach den Untersuchungen von Frank und Bauch,

Deutsch und von Dohrn vermag sowohl der Gesunde als auch besonders bemerkenswerther Weise der Gichtiker aus der gleichen Menge exogen zugelegten Purins unter Atophan ungleich mehr und schneller Harnsäure zu produciren, als ohne dasselbe. Es lässt sich dieser Vorgang, der wohl auch auf den endogenen Purinstoffwechsel zu übertragen ist, zwanglos so erklären, dass durch das Atophan eine Steigerung der Thätigkeit der beim Nucleinstoffwechsel wirksamen Fermente stattfindet.

Nach diesen Betrachtungen kommen wir zu der Anschauung, dass wir die Wirkung des Atophans nicht als eine elective Nierenwirkung auffassen dürten, sondern als directe Beeinflussung des Purinstoffwechsels. Diese letztere äussert sich wohl in erster Linie in einem während der Atophandarreichung gesteigerten Zerfall von harnsäurebildenden Substanzen, bedingt durch eine durch das Atophan bewirkte Steigerung der fermentativen Vorgänge des Nucleinstoffwechsels. Daneben kommt besonders in der auf die ersten Atophangaben einsetzenden Harnsäureflut sicherlich eine Mobilisirung des im Organismus aufgespeicherten Vorraths an Harnsäure bezw. Harnsäurevorstufen, und zwar sowohl beim Gichtiker wie beim Gesunden. Inwieweit noch eine eventuelle Hemmung der Urikolyse in Betracht kommt, entzieht sich vorläufig unserer Kenntniss.

Literatur.

1) Nicolaier und Dohrn, Ueber die Wirkung von Chinolincarbonsäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 93. S. 331.
2) Tschernikow und Magat, Zur Frage des Einflusses der Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) usw. Charkowski medizinski Journal. 1910. April.
3) Weintraud, Die Behandlung der Gicht mit Phenylchinolincarbonsäure usw. Ther. d. Gegenw. 1911. März.
4) Derselbe, Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911. S. 482.
5) Frank und Bauch, Ueber den Angriffspunkt des Atophans usw. Berliner klin. Wochenschr. 1911. No. 32.
6) Bauch, Ueber die Einwirkung der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure (Atophan) usw. Arch. f. Verd. 1911. Bd. 17. Ergänzungsheft. S. 186.
7) Starkenstein, Ueber die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylchinolincarbonsäure (Atophan). Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 65. S. 177.
8) Brugsch und Schittenhelm, Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. I. Mittheil. Der Harnsäuregehalt des Blutes bei purinfreier Kost. Diese Zeitschr. Bd. IV. 1908. — Brugsch, Berl. klin. Wochenschr. 1912. August.
9) Deutsch, Ueber die Wirkung des Atophans usw. Münchener med. Wochenschr. 1911. No. 50.
10) Dohrn, Ueber die Wirkung des Atophans usw. Zeitschr. f. klin. Med. 1911. Bd. 74. S. 445.
11) Zuelzer, Ueber die Diagnose der Gicht durch Atophan. Berliner klin. Wochenschr. 1911. No. 47.



XX.

Aus der II. medicinischen Klinik, Berlin.

Zur Frage der Salzwirkung auf die Function insufficienter Nieren.

Von

Dr. **Emil Zander jr.** (Stockholm).

Seit den Untersuchungen von Widal, Strauss u. A. wissen wir, dass kranke Nieren gegenüber der Kochsalzausscheidung sich insufficient verhalten können, dass diese Insufficienz zur Retention nicht nur des Kochsalzes, sondern auch anderer harnfähiger Stoffe und dadurch schliesslich auch aus Gründen des osmotischen Gleichgewichtes zur Oedembildung führen kann. Diese Thatsache hat therapeutische Consequenzen höchster Dignität zur Folge gehabt.

Ob bezw. warum das Kochsalz vor anderen Mineralstoffen in dieser nierenbelastenden Weise wirkt, mit anderen Worten, ob insufficiente Nieren durch das Kochsalz nur in quantitativer Weise stärker als durch andere Salze belastet werden, oder ob specifische qualitative Unterschiede bestehen, dieser Frage haben wir nun, auf Veranlassung von Prof. Brugsch, etwas näher zu treten versucht.

Zu diesem Behufe haben wir zwei Patienten ausgewählt, von denen der eine an einer Insufficienz der Aorta mit decompensirtem linken Ventrikel litt, der andere an einer chronischen Nephritis im Stadium beginnender cardiorenaler Insufficienz. Beide Patienten waren so gewählt bezw. eingestellt, dass sie durch geringe Störungen leicht in Decompensation bezw. durch Medicamente wieder ins Gleichgewicht gebracht werden konnten.

Bei beiden Patienten wurden täglich Gewichtsbestimmungen zu gleicher Stunde (früh Morgens) ausgeführt, ferner stets zu gleicher Stunde der Blutdruck (maximal und minimal nach Riva-Rocci mit breiter Manschette, auscultatorisch), ferner Urinmenge, specifisches Gewicht, Albumen in pM. (nach Esbach), Kochsalz-, Totalschwefelsäure- und Stickstoffgehalt des Harnes bestimmt. Eingestellt waren die Patienten auf eine kochsalzarme Diät mit ca. 4—5 g Kochsalz und ca. 10—12 g Stickstoff.

Fall I. J. W., Schankwirth, 37 Jahre. Aufgenommen am 21. 11. 1911. Mesaortitis u. Nephr. chronica luetica, Insuff. aortae. Nach der Schulzeit Hausdiener, Militär, reisender Schausteller; 1898—1906 Krankenpfleger. seitdem Schankwirth hier. 1 mal Tripper, sonst gesund. Lues negatur: Wassermann +++.

1902 Magenbeschwerden; gebessert durch Ausspülungen.

1906 zunehmende Athemnoth bei Anstrengungen. Besser durch Behandlung.

Jetzt seit $^1/_4$ Jahr: Erbrechen, Anschwellung der Beine, Herzklopfen, Kurzathmigkeit.

Alkohol: Täglich 2—3 l Bier; Schnaps für 40 Pf. (ca. $^1/_2$ Liter).



Status praesens: Mittelgross; mässiges Fettpolster; Knöchelödeme. Puls regelmässig, altus et celer; Capillarpuls; Arterienrohr rigide. Herzspitzenstoss im 5. Intercostalraum, 2 Querfinger ausserhalb der Mammillarlinie, unbedeutende Vergrösserung nach rechts; über Aorta systolisches und diastolisches Geräusch. Leber in Mammillarliuie, 2 Querfinger unter Rippenbogen. Etwas Ascites.

Behandlung: Salzarme Kost, Diuretin (später Agurin).

5. 12. Fühlt sich viel besser.

8. 12. Schlechteres Befinden.

14. 12. 5 g NaCl.

15. 12. Sehr schlechtes Allgemeinbefinden; Diarrhoe, Erbrechen.

16. 12. Etwas besser. Diarrhoe.

17. 12. Carlsbader Salz.

19. 12. Beine in der letzten Zeit mächtig angeschwollen. Drainage.

22. 12. Drainage ohne Effect. Digipuratum.

1. 1. Befindet sich sehr schlecht; häufiges Erbrechen. Oedeme in den Beinen viel weniger (nach Digipur.) — Diuretin.

5. 1. Befindet sich recht gut. 5 g KCl. Nachher sehr schlechtes Allgemeinbefinden; häufiges Erbrechen.

6. 1. Noch Erbrechen. Ord. Digipur. Agurin.

7. 1. Kein Erbrechen.

8. 1. Besser seit gestern.

12. 1. Letzte Tagea immer besser. Doch heute 6 dünne Stühle.

13. 1. Die Nacht sehr schlecht, mit immer neuem Erbrechen.

14. 1. Erbricht den ganzen Tag. Digalen intramuskulär.

15. 1. Kein Erkrechen.

16. 1. Fühlt sich schlecht.

17. 1. Wieder Erbrechen.

18. 1. Erbricht Alles.

19. 1. Erbricht Alles; wässeriges, reichliches Sputum.

Tabelle I.

1911		Gewicht	Blutdruck	Puls	Urin							
					ccm	spec. Gew.	Album.	NaCl		SO_3	N	
		kg	mm Hg				pM.	pM.	g	g	pM.	g
Dec.												
2.	Diuretin	—	—	—	475	1,019	0,25	3,89	1,85	—	11,31	5,37
3.	do.	—	—	—	725	1,018	0,5	4,95	3,59	—	11,2	8,12
4.	—	85,7	170/80	94	880	1,014	0,25	6,78	5,97	0,54	7,39	6,50
5.	Agurin Na_2SO_4 5 g	84,9	—	—	1700	1,025	0,25	6,45	10,96	1,31	4,9	8,33
6.	do.	85,5	—	—	1800	1,013	Spur	6,02	10,84	2,29	5,88	10,58
7.	—	85,9	165/75	102	1800	1,009	„	5,9	10,62	1,12	4,48	8,06
8.	Agurin	84,7	160/85	—	1320	1,018	„	8,38	11,06	1,55	8,32	10,98
9.	do.	84,2	160/75	102	1320	—	„	7,91	10,44	1,83	9,21	12,16
10.	do.	—	—	—	1330	—	„	8,61	11,45	1,70	9,35	12,44
11.	do.	85,4	150/75	104	2200	1,014	„	7,79	17,14	1,82	5,88	12,94
12.	do.	85,7	140/60	100	2500	1,012	„	7,32	18,04	1,78	5,08	12,6
13.	—	85,5	155/70	112	1620	1,014	„	8,02	12,99	1,40	6,27	10,16
14.	— NaCl 5 g	84,6	155/70	108	1400	1,014	„	8,14	11,40	1,25	6,72	9,41
15.	— Erbr., Diarrhoe	84,4	140/70	110	425	1,018	„	8,85	3,76	0,61	—	—
16.	— do.; Carlsb. 5 g	83,7	140/70	102	920	1,020	„	6,73	6,19	2,43	11,62	10,69
17.	— do.	—	—	—	700	1,019	„	6,25	4,37	2,22	11,93	8,35
18.	Agurin	84,6	130/70	100	740	1,017	„	6,14	4,54	1,27	10,89	8,06
19.	do.	—	—	—	1320	1,017	„	7,43	9,81	1,64	9,91	13,08
20.	Digipur.	—	135/70	100	1580	1,017	„	10,38	16,4	1,67	8,51	13,45
21.	—	—	140/70	112	—	—	—	—	—	—	—	—



Tabelle II.

1912		Gewicht kg	Blut-druck mm Hg	Puls	Urin ccm	spec. Gew.	Alb. pM.	NaCl pM.	NaCl g	N pM.	N g
Jan.											
2.	Agurin	79,9	155/70	90	1350	1,014	Spur	3,66	4,94	9,46	12,77
3.	do.	80,6	155/65	102	1250	1,015	„	6,37	7,96	8,76	10,95
4.	do. Diarrhoe	81,3	155/60	98	1800	1,009	„	4,96	8,73	4,70	8,45
5.	do. Erbr., KCl 6,4 g	80,8	140/60	94	1100	1,012	0,5	6,84	7,53	4,30	4,73
6.	do.; Digipur. Erbr.	80,0	145/70	102	560	1,022	0,5	8,02	4,09	9,66	5,41
7.	do.	—	—	—	700	1,020	0,2	7,32	5,12	11,54	8,08
8.	do.	80,7	155/65	100	1050	1,015	Spur	7,55	7,93	9,13	9,58
9.	do.	80,9	145/60	90	1750	1,010	„	5,78	10,12	4,93	8,63

Bei der Betrachtung der Tabellen (zwischen beiden liegt eine Beobachtungspause von etwa 10 Tagen) ergiebt sich zunächst Folgendes:

Der nicht völlig compensirte Patient hat eine im Verhältniss zur N-Aufnahme zu niedrige N-Ausscheidung bei sehr mässiger Diurese; es besteht Albuminurie (Stauungsniere). Das am 2. und 3. Dec. verabreichte Diuretin führt zum Ansteigen der NaCl-Ausscheidung (4. Dec. 5,97 g), ohne wesentlich die Stickstoffausscheidung zu beeinflussen. Am 5. und 6. Dec. gegebenes Agurin erhöht die Diurese auf Werthe von 1700 und 1800 ccm (5. bis 7. Dec.), gleichfalls die Kochsalzdiurese; Stickstoffausscheidung etwas erhöht. Unter dem Einfluss weiterer Gaben von Agurin (8. bis 12. Dec.) Diurese gut (Werthe bis zu 2500 Urin), Kochsalzdiurese wesentlich verbessert, bis zur Tagesausscheidung von 18,04 g. Die N-Ausscheidung steigt bis zum Gleichgewicht mit der eingeführten N-Menge. Als circulatorischer Effect ist unter dem Einfluss der Therapie eine Verkleinerung der Pulsamplitude wahrzunehmen mit gleichzeitigem Sinken des maximalen Blutdruckwerthes. Wenig Aenderung hat das Körpergewicht erfahren, ebensowenig der Puls.

Am 5. Dec., d. h. in der ersten Periode der Besserung durch Agurin, bekommt nun der Patient 5 g Na_2SO_4 (gleich 2,44 g SO_3); dieses Salz ändert die Tendenz zur Besserung nicht; an SO_3 finden wir am nächsten Tage eine Mehrauscheidung im Urin von 1 g (ca. 40 pCt. vom eingenommenen SO_3). Eine Verminderung der NaCl-Ausscheidung am gleichen oder den nächsten Tagen ist nicht wahrnehmbar.

Demgegenüber ändert sich wesentlich das Bild, als am 14. Dec. — also zu einer Zeit, wo die Diurese auf der Höhe, die NaCl-Ausscheidung durchaus eine gute war — 5 g NaCl gegeben werden. Sofort tritt eine erhebliche Verminderung der Diurese am 15. bis 18. Dec. ein, am 15. Dec. sind dabei Erbrechen und Diarrhoe vorhanden. Die N-Ausscheidung ist nicht beeinflusst, dagegen in den Tagen vom 15. bis 18. Dec. absolut genommen die NaCl-Ausscheidung, wobei es nicht unwahrscheinlich ist, dass von den verabreichten 5 g NaCl an diesen Tagen kaum etwas im Urin zum Vorschein gekommen ist. Als nun am 17. und 18. Dec. je 5 g Karlsbader Salz (gleich 0,9 g NaCl und 1,1 g SO_3) verabreicht



werden, sinkt zwar etwas die absolute N-Ausscheidung, vielleicht vermindert sich die Diurese etwas, es wird aber anscheinend am 16. und 17. Dec. prompt die SO_3 ausgeschieden, während die NaCl-Ausscheidung am 17. und 18. Dec. wieder etwas sinkt. Letztere wird dann durch Agurin und Digipurat gebessert.

Die Versuche, die im Januar fortgesetzt wurden, ergeben dann am 2. Jan. gegenüber der Vorperiode eine grössere Gewichtsabnahme des Patienten, durch energische Digitalismedication in der Zwischenperiode zu Wege gebracht und mit bedeutender Abnahme der Mitte December gewachsenen Hautödeme verbunden. Unter dem Einfluss von Agurin (2. bis 12. Dec.) hält sich annähernd das Körpergewicht, doch wird die Diurese stark gestört durch das Darreichen von 6,4 g Kaliumchlorid (ebenso viel Cl enthaltend wie 5 g NaCl). Die Ausscheidung der Chloride fällt am 6. und 7. Jan. prompt auf niedrige Werthe (obwohl mit dem NaCl auch das KCl des Harnes mitbestimmt und auf NaCl berechnet wurde). Etwas beeinflusst wird auch die ausgeschiedene absolute N-Menge. Der Puls schwankt wenig; aus den Veränderungen des Blutdruckes besondere Schlüsse zu ziehen, ist wohl nicht gestattet.

Während nun vom 8. Jan. an eine gewisse Erholung eintritt (vermehrte Diurese, vermehrte NaCl-Ausscheidung), tritt vom 10. Jan. an ein allmähliches Versiegen der Diurese ein trotz Coffein-Agurin-Digalen, wodurch weitere Versuche in dieser Richtung verhindert wurden.

Resumiren wir hier, so finden wir bei einem Herzfehlerkranken mit decompensirtem Herzen, dass ein diuretischer Effect bestimmter Diuretica (Agurin) ohne weiteres zunichte gemacht wird durch die Verabreichung von 5 g NaCl bezw. eine auf Chlor äquivalente Menge KCl. Mit anderen Worten, dass die Alkalichloride bei einer Stauungsniere antidiuretisch wirken, und zwar erstens auf die Ausscheidung des Wassers und zweitens auf die der Chloride; dass dagegen dem Natriumsulfat eine derartige antidiuretische Wirkung nicht zukommt.

Fall II. H. K., Restaurateur, 41 Jahre. Nephritis alcoholica. Aufgenommen am 10. 11. 1911. Nach der Schulzeit Arbeiter in Schnaps- und Liqueurfabriken bis 1890; dann Restaurateur.

Frühjahr 1910 Gicht; bis in den Sommer ärztlich behandelt. Anschliessend (während 4 Wochen) anfallsweise heftiges Nasenbluten. Dann allmählich Kurzathmigkeit, Herzklopfen, Husten, Beinanschwellungen; besser durch Behandlung. Jetzt seit 6 Wochen starke Kurzathmigkeit, Herzklopfen, Leib- und Beinschwellungen. Anfälle von höchster Athemnoth mit heftigem Schweissausbruch.

Alkohol: 10 Cognacs und 10—15 Glas Bier.

Nicotin: Früher starker Raucher.

2 mal Tripper; Lues negatur.

Status praesens: Mittelgross, mässiges Fettpolster; Oedeme an Unterschenkeln.

Puls arhythmisch, inäqual, gespannt.

Blutdruck: Siehe Tabelle.

Herz mässig vergrössert nach rechts, mehr nach links (Spitzenstoss im VI. Inter-



costalraum, 2 Querfinger ausserhalb der Mammillarlinie); 1. Ton dumpf, 2. Aortenton accentuirt; 2. Ton oft gespalten. Mässige Dyspnoe, kein Ascites.

Leber bis 3 Querfinger unter dem Rippenbogen.

Milz etwas vergrössert.

Urin: Sediment: Alle Sorten Cylinder; verfettete Epithelien.

Behandlung: Salzarme Diät; Coffein 4 × 0,20.

13. 11. Oedeme stärker.

15. 11. Befindet sich sehr schlecht; immerzu Erbrechen, Kopfschmerz, Dyspnoe. Aderlass 175 ccm. Im Blut keine Harnsäure.

16. 11. Besser. Leber nur bis 1 Querfinger unter dem Rippenbogen.

20. 11. Wegen Stuhlverstopfung Carlsbader Salz.

23. 11. Befinden gut. Bekommt 10 g NaCl, aber erbricht wenigstens die Hälfte davon; fühlt sich allmählich schlechter.

24. 11. Noch schlechtes Befinden.

25. 11. Besser.

28. 11. 5 g NaCl in kleinen Portionen.

29. 11. Schlechter.

30. 11. Wieder besser.

1. 12. Auf eigenes Verlangen entlassen.

5. 12. Wieder aufgenommen wegen Verschlechterung zu Hause.

7. 12. Strophantin intravenös.

8. 12. Fühlt sich schlecht; erbricht die Milch. Aderlass 100 ccm.

9. 12. Viel besser.

10. 12. Atophan.

11. 12. Puls sehr inäqual; Abends Temperatur bis 38,6. Schlechtes Befinden, erbricht immerzu.

12. 12. Etwas besser.

14. 12. Noch besser. 5 g NaCl.

15. 12. Fühlt sich sehr schlecht, „angeschwollen".

16. 12. Wieder besser. Ordination: Agurin.

1. 1. 1912. Während Weihnachten sehr schlecht; zeitweise bewusstlos. Jetzt besser.

2. 1. Atophan Dr. Retzlaff. Puls sehr inäqual.

3. 1. Atophan Dr. Retzlaff. Puls sehr inäqual.

4. 1. Besser; Puls regelmässiger.

5. 1. Schlechter, Erbrechen.

6. 1. Fühlt sich sehr schlecht, besonders seit Morphiumspritze gestern Abend. Ordination: Coffein, Agurin.

8. 1. Fühlt sich besser. Probeweise einen Tag gewöhnliche Kost.

9. 1. Schlechter seit gestern; erbricht.

10. 1. Etwas besser.

11. 1. Wieder schlechter; erbricht. Agurin + Digipurat.

12. 1. Schlecht; 7 lose Stühle.

13. 1. Besser.

19. 1. Fühlt sich verhältnissmässig gut. 5 g Kal. brom.

20. 1. Erbrechen die ganze Nacht; fühlt sich schlecht.

22. 1. Wieder besser.

Periode I. Unter dem Einfluss von Coffein und einem Aderlass starker Harnfluss mit NaCl-Diurese. Auch der Stickstoff wird vermehrt ausgeschieden. Der Blutdruck sinkt. 5 g Carlsbader Salz ändern die



Tabelle III.

1911		Gewicht	Blut-druck	Puls	Urin							
					ccm	spec. Gew.	Alb.	NaCl		SO_3	Stickstoff	
		kg	mm Hg				pM.	pM.	g	g	pM.	g
Nov.	I.											
13.	Coffein	91,3	190/150	90	900	1,015	3,5	7,55	6,8	—	7,86	7,07
14.	do.	90	—	—	3350	1,012	2,5	8,85	29,65	—	4,88	16,3
15.	do.; Aderlass	86,9	210/150	96	2450	1,013	viel	8,26	20.24	—	4,2	10,3
16.	do.	83,5	185/140	96	1100	1,015	4	7,79	8,57	—	6,02	6,6
17.	do.	—	—	—	2000	1,014	4	5,90	11,8	—	6,75	13,5
18.	do.	80,4	170/135	96	> 700	1,019	10	5,19	> 3,63	—	9,52	> 6,66
19.	do.	—	—	—	> 650	1,018	8	4,72	> 3,07	—	10,22	> 6,64
20.	do.; Carlsb. S. 5 g	80,3	165/120	96	1840	1,015	4	5,90	10,85	—	7,67	14,12
21.	do.	80,1	155/120	96	750	1,019	8	6,25	4,69	—	10,44	7,83
22.	do.	—	—	—	1150	1,020	7	4,60	5,29	—	12,60	14,49
23.	do. NaCl 5 g	81,3	155/125	92	625	1,019	5	4,84	3,02	—	11,90	7,44
24.	do.	81,9	165/135	92	660	1,021	7	3,83	2,53	—	13,16	8,69
25. 26.	} do.	81,9	165/130	92	} 1650	1,019	4	4,45	7,34	—	10,70	17,73
27.	do.	83,5	165/140	90	1200	1,015	3,25	6,37	7,64	—	6,78	8,14
28.	do. NaCl 5 g	83,2	165/135	90	800	1,014	3	6,13	4,91	—	7,87	6,3
29.	do.	83,8	170/150	96	1150	1,013	3	6,14	7,06	—	6,72	7,73
30.	do.	84,5	155/120	96	850	1,015	2,75	6,01	5,11	—	—	—
Dec.	II.											
6.	Coffein	88.2	170/135	94	900	1,022	7	4,84	4,36	—	14,25	12,83
7.	do.; Strophantin	88,2	190/155	100	950	1,015	$4^1/_2$	5,55	5,27	—	8,96	8,51
8.	do.; Aderlass	86,8	190/155	92	2200	1,011	3	6,96	15,31	—	5,66	12,45
9.	do.	84,7	180/135	90	3800	1,010	3	6,84	26,0	—	3,67	13,95
10.	do. Atophan	—	—	—	3200	1,012	4,5	6,61	21,15	—	3,95	12,64
11.	do.	77,4	190/155	108	700	1,016	8	6,61	4,63	—	6,92	4,84
12.	do.	76,9	175/130	96	1400	1,017	8	6,02	8,43	—	8,90	12,46
13.	do.	76,9	165/130	100	1600	1,010	2,75	6,73	10,77	0,80	4,76	7,62
14.	do. NaCl 5 g	77,7	165/140	96	300	1,022	7	5,0	1,5	0,51	13,19	3,96
15.	do.	79,8	155/125	100	430	1,020	7	6,02	2,58	0,82	—	—
16.	Agurin	81,2	140/110	100	960	1.020	9	4,13	3,96	1,61	12,26	11,77
17.	do.	—	—	—	1620	1,010	3,5	5,31	8,60	0,75	6,3	10,21
18.	do. Na_2SO_4 5 g	81	155/125	96	1920	1,011	3.5	6,49	12,48	1,15	5,71	10,96
19.	do.	—	—	—	1800	1,013	4,5	5,66	9,99	1,82	5,8	10,44
20.	do.	81,5	155/125	104	700	1,015	4,5	5,31	3,72	0,61	9,16	6,41
21.	do.	81	160/140	—	—	—	—	—	—	—		—

Situation nicht; die Urinmenge, NaCl-Ausscheidung und N-Ausscheidung sind durchaus hohe. Das Bild ändert sich am 23. Nov. nach Verabreichung von 5 g NaCl., desgleichen am 28. Nov. nach derselben Dosis. Wir gehen nicht fehl, wenn wir das Ansteigen des Körpergewichts, die Verminderung der NaCl- und N-Diurese auf die Darreichung des Kochsalzes beziehen.

In der Periode II finden wir dann am 8. und 9. Dec. die Diurese in Gang gebracht mit gleichzeitiger enormer Ausscheidung von Kochsalz und bedeutender Stickstoffausscheidung. 2 g Atophan rufen nur eintägige Verminderung der Urinmenge, der NaCl- und N-Ausscheidung hervor. Dagegen bewirken am 14. Dec. wiederum 5 g NaCl. eine nachhaltige Verminderung der Wasser- und Kochsalz-Diurese. Nachdem die Diurese



Tabelle IV.

1912		Gewicht kg	Blutdruck mm Hg	Puls	Urin ccm	spec. Gew.	Alb. pM.	NaCl pM.	NaCl g	g pM.	g g
Jan.	III.										
2.	— Atophan	77,9	150-135/125	84	450	1,020	7	1,3	0,58	15,34	6,9
3.	— do.	77,6	160-145/130	84	210	1,022	10	1,65	0,35	17,19	3,61
4.	Coffein	78,4	150/115	92	390	1,019	8	2,95	1,15	14,13	5,51
5.	do.	79,3	180-170/140	96	400	1,016	7	2,83	1,13	—	—
6.	do. + Agurin	80,4	180-175/145	90	1620	1,015	6	4,84	7,84	8,34	13,47
7.	do. do.	—	—	—	2450	1,010	3	5,66	13,87	3,89	9,53
8.	do. do. Volle Kost	79,2	165/125	102	3400	1,008	2,5	5,96	20,26	2,8	9,52
9.	do. do. Erbr.	75,7	180/145	100	720	1,020	14	6,02	4,33	7,39	5,32
10.	do. do.	76,7	·170/130	—	900	1,015	5,5	4,84	4,36	5,66	5,10
11.	Digipur. do. Erbr.	77,4	165-155/130	—	1500	1,016	5,5	6,02	9,03	5,68	8,52
12.	do. do. (Diarrhoe)	77,2	185-175/140	94	1100	1,015	6	6,49	7,14	7,17	5,02
13.	do. do.	76,9	180/140	90	2400	1,010	4	6,14	14,74	4,00	9,6
14.	do. do.	—	—	—	2040	1,010	4	6,73	13,73	3,56	7,26
15.	— do.	76,2	180/130	92	2140	1,010	3,25	6,37	13,63	3,47	7,45
16.	— do.	75,9	175/125	92	1640	1,012	6	5,31	8,71	4,9	8,04
17.	— do. Erbr.	75,7	160/110	—	520	1,014	7,5	4,72	2,45	7,45	3,87
18.	— do.	77,1	170-155/120	90	940	1,018	9	4,78	4,49	9,77	9,18
19.	— do. Erbr., KBr. 5 g	77,7	170/120	90	680	1,020	10	5,66	3,85	12,77	8,63
20.	— do. Erbr.	77,9	180-155 / 130-115	92	1260	1,013	5	6,61	8,33	7,08	8,92
21.	— do.	—	—	—	1150	1,015	5,5	7,79	8,96	6,87	7,90
22.	—	78,8	190-170/130	92	—	—	—	—	—	—	—

durch Agurin wieder in Gang gebracht war (16.—18. Dec.), kann auch die Verabreichung von 5 g Natriumsulfat (= 2,2 g SO_3), obwohl die Mehrausscheidung des SO_3 sich auf 2 Tage erstreckt, keine Verminderung der Diurese oder Kochsalzausscheidung (im Gegentheil, am Tage der Verabreichung vermehrt!) hervorrufen.

Periode III. Nach Verabreichung von je 2 g Atophan am 2. und 3. Jan. leidet mehrere Tage die Wasser-, Kochsalz- und Stickstoffausscheidung. Die Störung der Diurese wird dann prompt durch Agurin behoben (6. und 7. Jan.). Das Darreichen von voller (d. h. salzreicher) Kost während eines Tages (8. Jan.) ruft sofort Insufficienz der Ausscheidung von Wasser, Kochsalz und Stickstoff hervor unter Auftreten urämischer Erscheinungen (Erbrechen und Diarrhoe). Durch Digipuratbehandlung (11.—14. Jan.) Ansteigen der Diurese. 5 g Kaliumbromid (titrimetrisch gleich 2,5 g NaCl), am 19. Jan. verabreicht, verschlimmern die Diurese und Kochsalzausscheidung nur vorübergehend.

Resumiren wir in diesem Falle, so wird bei einem chronischen Nephritiker im Stadium (cardio-) renaler Insufficienz durch Kochsalz sofort ein deutlicher antidiuretischer Effect erzielt, der zur Hemmung der Ausscheidung von Wasser, Kochsalz und Stickstoff führt, während die Verabreichung anderer Mineralien, wie Na_2SO_4 und KBr keine bezw. keine nachhaltige antidiuretische Wirkung hat.



Wir sehen also, dass sowohl bei der kranken (nephritischen) Niere wie bei der Stauungsniere des Herzkranken das Kochsalz einen ausgesprochen antidiuretischen Effect hat. Maassgebend ist in erster Linie nicht die Menge der Moleküle anorganischer Salze überhaupt, sondern lediglich ein bestimmtes Molekül, und zwar das chlorhaltige; dabei kommt es aber nicht auf die Base an, sondern auf das Chlor, dem man nach alledem die Eigenschaft zuschreiben muss, specifische nierengiftige, oder sagen wir besser antidiuretische Wirkungen entfalten zu können.



XXI.

Zur Erklärung des Herzalternans.

(Zugleich eine Kritik der einschlägigen Arbeiten von Léon und Henri Fredericq.)

Von

Prof. **H. E. Hering.**

Henri Fredericq[1]) hat kürzlich (10. Juni 1912) über: „La contraction alternante du myocarde et son électrogramme" eine Mittheilung veröffentlicht. In dieser kommt er zu folgenden Schlusssätzen:

1. La contraction alternante de lambeaux des dimensions restreintes, découpés dans les parois du coeur, ne cadre pas avec l'idée d'après laquelle l'alternance cardiaque serait due à une asystolie partielle et périodique du myocarde (H. E. Hering) ou à une hemisystolie périodique [Kuliabko, Langendorff, Lehmann[2])].

Sieht man sich nun die Mittheilung von H. Fredericq daraufhin an, so bleibt es unverständlich, warum meine Auffassung nicht zu seinen Versuchen passen soll.

Dass die elektrocardiographische Curve sich im Allgemeinen nicht eignet, um beim Menschen den Alternans nachzuweisen, ging aus meiner 1909 erschienenen Mittheilung[3]) hervor, da ich, wie es beim Menschen nur möglich ist, auch bei meinen Versuchen am Hund die indirecte Ableitung benutzte; wenigstens eignet sie sich nicht, wenn man nur eine Ableitung benutzt. Bei der directen Ableitung, die H. Fredericq benutzte, scheint er keinen Fall beobachtet zu haben, wie ich und andere bei der indirecten Ableitung, in denen die mechanische Curve einen Alternans zeigte und die elektrographische Curve nicht; wenigstens bildet er keine solche Curven ab. Hingegen hat er, wie ich, auch die Gegensinnigkeit der elektrocardiographischen mit den mechanischen Curven beobachtet, und zwar fast in allen Fällen; er spricht da von „Alternance discordante". Nur in Fig. 9 bildet er einen „Alternance concordante en amplitude" ab, den ich gleichsinnig genannt habe; aber auch hier zeigen seine Elektrocardiogramme, die in der Amplitude

---

1) Arch. intern. Physiol. Vol. 12. 10. Juni 1912. p. 96.

2) Beiläufig gesagt, haben diese Autoren den Alternans nur gelegentlich erwähnt, sich aber nicht mit ihm ausführlich beschäftigt; eine „periodische Hemisystolie" ist beim Alternans von mir nicht beobachtet worden.

3) Zeitschr. f. experiment. Path. u. Therap. Bd. 7. 28. Dec. 1909. S. 363; mitgetheilt auf dem 26. Congress für innere Medicin, April 1909.





gleichsinnig mit den mechanischen Curven alterniren, Verschiedenheiten, indem die den kleineren mechanischen Curven entsprechenden elektrographischen Curven „sont plus longes que les grandes et comptant une double ondulation (négative et positive) de plus“.

H. Fredericq hat vielfach Stücke (lambeaux) aus dem linken oder rechten Ventrikel oder rechten Vorhof des Kaninchenherzens herausgeschnitten und an diesen den Alternans studirt; dass auch solche Stücke im Alternans schlagen können, ist mir sehr wohl bekannt; neu ist mir nur, dass diese Thatsache zu meiner Auffassung nicht passen soll. Dass H. Fredericq zu dieser Meinung gekommen ist, hängt mit der Deutung seiner elektrographischen Curven zusammen. Von seinen vier Schlusssätzen lautet der dritte:

> 3. L'électrocardiogramme des lambeaux découpés dans les ventricules ou dans les oreillettes, de même que celui des coeurs isolés de lapin (avec ou sans circulation artificielle), peut montrer une différence très nette dans la forme des tracés de systole forte ou de systole faible (contracture par exemple dans un cas, secousse simple dans l'autre). Ce fait, contraire aux observations de Hering et des ces élèves, semble indiquer que la nature de la systole forte n'est pas toujours identique à celle de la systole faible.“

Abgesehen davon, dass weder ich noch einer meiner Schüler bis jetzt irgend etwas darüber gesagt hat, dass die starke und schwache Systole identisch wären (was ja auch ein Unsinn wäre, denn wenn sie identisch wären, könnte man sie ja nicht von einander unterscheiden), spricht der nach H. Fredericq angeblich sehr klare Unterschied in der Form der elektrographischen Curven der starken und schwachen Systole weder gegen meine Anschauung noch Beobachtungen.

Man sehe sich z. B. die Curven in Abb. 3 an; der elektrographische Alternans ist gegensinnig zu dem mechanischen, und zwar unterscheidet sich, wie übrigens H. Fredericq selbst angiebt, der elektrographische Alternans nur in der „amplitude“, also nicht in der Form; dasselbe sieht man auch in einer Anzahl anderer Abbildungen[1]). Diese Curven zeigen also nicht den von H. Fredericq angenommenen Unterschied zwischen der grossen und kleinen Systole in dem Sinne, dass die grosse eine „contracture“, die kleine eine „secousse simple“ (einfache Zuckung) darstellt.

Damit komme ich zu der schon sehr alten Anschauung seines Vaters, Léon Fredericq, dass die normale Herzsystole „est une véritable contracture“, eine Anschauung, die ausser von seinem Sohne und von seinen Schülern, soviel mir bekannt ist, jetzt von keinem Physiologen getheilt wird.

1) Leider wird im Institut von L. Fredericq das kleine Modell (petit modèle) des Einthoven'schen Galvanometers benutzt; die Curven würden wohl anders ausfallen, hätte er das grosse verwendet; dadurch wird die Deutung der Curven erschwert und ferner auch dadurch, dass im Moment der elekrischen Reizung durch diese die Curve beeinflusst wird; in Folge dessen enthalte ich mich einer weiteren Deutung seiner Curven.



Gerade die elektrocardiographische Curve des Herzens zeigt, dass die normale Systole keine Contractur darstellt.

Abgesehen davon weisen verschiedene Curven von H. Fredericq, wie erwähnt, nicht nur keinen Unterschied in der Form der grossen und kleinen elektrocardiographischen Curve auf, sondern, wenn ein solcher Formunterschied vorhanden ist, wie z. B. in Abb. 9, dann ist es die kleine Systole, welche eine „double ondulation" zeigt.

In seinem zweiten Schlusssatz sagt H. Fredericq:

> „2. L'existence d'une alternance au niveau des oreillettes est prouvée par l'étude des contractions spontanées ou provoquées de lambeaux découpés dans les parois auriculaires."

Ich würde diesen dem Inhalt nach mir wohlbekannten Satz garnicht erwähnen, wenn H. Fredericq nicht auf S. 104 seiner Mittheilung Folgendes sagen würde:

> „L'existence même d'une alternance au niveau des oreillettes avait été fréquement mise en doute par les physiologistes et les cliniciens. Elle avait été niée notamment par H. E. Hering et ses élèves, qui attribuaient à une propagation de l'alternance carotidienne les tracés du pouls veineux jugulaire alternant publiés par différents auteurs."

Thatsächlich verhält es sich aber so, dass nicht nur, weder ich noch meine Schüler, die Existenz eines Vorhofalternans leugnen, sondern dass ich vielmehr schon im Jahre 1903 durch meinen Schüler Gross[1]) auf S. 274 seiner Mittheilung unter den von mir beobachteten verschiedenen Formen des Herzalternans den Vorhofalternans habe mehrmals mit anführen lassen, und er auch in späteren Mittheilungen wiederholt erwähnt wurde.

Ich habe wohl darauf aufmerksam gemacht, dass der Vorhofalternans seltener ist als der Kammeralternans, niemals aber sein Vorkommen in Abrede gestellt. Der Irrthum, in den H. Fredericq verfallen ist, hängt jedenfalls damit zusammen, dass ich den Nachweis des Vorhofalternans aus dem Venenpulse in verschiedenen Fällen als nicht erbracht angesehen habe; das ist aber denn doch etwas anderes. —

Die Meinung von Henri Fredericq, dass irgend welche in seiner Mittheilung veröffentlichten Versuche zu meiner Anschauung über den Herzalternans nicht passen würden, trifft in keiner Hinsicht zu.

1) Pflüger's Arch. Bd. 90. S. 264. 1903.

XXII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. H. Schulz).

Beiträge zur Pharmakologie der Mischnarkose.

I. Wirkung von Narcoticagemischen auf poikilotherme Wasserthiere.

Von

Prof. Dr. **Martin Kochmann,**
Assistent am Institut.

Bürgi[1]) stellte im Jahre 1910 auf Grund zahlreicher experimenteller Arbeiten, die z. Th. von seinen Schülern herrühren, ein Gesetz über die Wirkung von Narcoticacombinationen auf, das er in einer späteren Veröffentlichung folgendermaassen formulirt: „Alle Narcotica mit gleichem Angriffspunkt, also z. B. die Narcotica der Fettreihe einerseits und die Opiumalkaloide andererseits zeigten bei meinen Untersuchungen unter sich combinirt niemals etwas anderes als eine glatte Addition ihrer Einzelwirkungen, gab man dagegen ein Narcoticum der Fettreihe mit Morphium oder mit Scopolamin, combinirte man also Narcotica, die in ihren Wirkungen verschieden sind, wenn sie auch schliesslich ähnliche Vergiftungsbilder hervorrufen, so erhielt man einen Gesammteffect, der weit über dem Additionsergebniss der Einzeleffecte lag, d. h. eine Potencirung." Später dehnte Bürgi[2]), immer auf Grund von experimentellen Untersuchungen, dieses Gesetz auch auf andere Arzneimittel, Antipyretica und Diuretica, aus.

Während Bürgi diese Ansicht nicht als Hypothese, sondern als Gesetz proklamirt, so stellt er die Erklärung, die ihm als die wahrscheinlichste dünkt, lediglich als Hypothese auf. Diese Erklärung formulirt er folgendermaassen: „Ich nahm an — und bin von dieser Annahme vorläufig nicht abgegangen —, dass zwei Arzneimittel derselben Gruppe, die verschiedene Angriffspunkte resp. verschiedene Zellreceptoren besitzen, stärker wirken, als man dem Additionsergebnisse der zwei Einzeleffecte nach denken sollte, weil die Zelle (d. h. das Organ) in der Zeiteinheit aus einem solchen Gemisch mehr an pharmakologisch wirk-

1) Bürgi, E., Diese Zeitschr. Bd. 8. S. 523. 1911. Daselbst Litteratur.

2) Bürgi, E., Deutsch. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911. S. 305 der Verhandlungen.



samer Substanz aufnehmen kann als aus der doppelten Menge des einen; denn es verlaufen dann zwei chemische Reactionen nebeneinander."

Das kann natürlich nur dann einen Unterschied in der Wirkung ausmachen, wenn die Aufnahme der chemisch wirksamen Substanzen eine zeitlich beschränkte ist, oder in anderen Worten, wenn die Zelle oder das Organ[1]), das beeinflusst werden soll, verhältnissmässig kurze Zeit von den Giftlösungen umspült wird. Würde die Versuchsanordnung so getroffen werden können, worauf Bürgi[2]) übrigens schon selbst aufmerksam macht, dass die Zeit als Versuchsfactor praktisch ausgeschaltet wird, so müsste es nach den Anschauungen dieses Autors niemals zu einer Potencirung der Wirkung kommen können, sondern der Wirkungserfolg könnte nur schneller eintreten. Solche Versuchsbedingungen lassen sich bei Experimenten mit poikilothermen Wasserthieren, die sich in einer Giftlösung aufhalten, herbeiführen. Wenn es dann gelang, bei einer solchen Versuchsanordnung eine potencirte Wirkung durch Narcoticacombinationen zu erzielen, so wäre damit die Erklärungsweise Bürgi's als nicht zutreffend erwiesen. Die folgenden Versuche geben darüber Aufschluss:

In einer ersten Versuchsreihe wurden ungefähr 5—7 cm lange Exemplare von Carassius vulgaris (Karausche) verwandt. Sie wurden, immer unter Controlen, in Lösungen verschiedener Narcotica von steigender Concentration gesetzt und daselbst bis zu 36 Stunden gelassen. Wenn die Thiere Seitenlage einnahmen, so wurde dieser Zustand, der ja zweifellos auf einer Lähmung des Centralnervensystems beruht, als Narkose bezeichnet. Nach Feststellung der gerade narkotisirenden Concentration (Grenzconcentration) wurden die einzelnen Narcotica mit einander in verschiedenen Gaben combinirt und dann festgestellt, ob eine reine Addition oder eine Verstärkung über das arithmetische Mittel hinaus stattgefunden hat. Im Einzelnen gestaltete sich der Versuch so, dass in grosse, flache, schalenförmige Glasgefässe 2 Liter Leitungswasser unter Zusatz wechselnder Mengen einer Stammlösung des Narcoticums gegeben wurden. In diese Giftlösungen wurden mindestens zwei Fische eingesetzt. Es stellte sich übrigens bald heraus, dass unser Greifswalder Leitungswasser zeitweise so stark alkalisch ist, dass die freie Morphiumbase aus der Lösung ausgefällt wurde. Infolgedessen wurden die Giftlösungen, in denen die Thiere sich aufhielten, aus destillirtem Wasser hergestellt, das, wie die immer angestellten Controlversuche zeigten, keinerlei Einfluss auf das Befinden der Thiere in der angegebenen Versuchszeit ausübt.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden die an Carassius vulgaris angestellten Versuche an Kaulquappen von ungefähr $1^1/_2$ cm Länge (Rana fusca) wiederholt, weil dieses Versuchsmaterial sich noch leichter be-

1) Diese Hypothese Bürgi's erscheint aber nur dann verständlich, wenn der Angriffspunkt der wirksamen Substanzen in derselben Zelle liegt, und nicht, wenn verschiedene Zellcomplexe beeinflusst werden. In solchen Fällen kann es nur zu einer Addition kommen.

2) l. c.



schaffen liess als die Fische und geringere Mengen der Giftlösungen nothwendig waren, da immer 5 Kaulquappen in 50 ccm Flüssigkeit gehalten werden konnten. Die Einzelheiten des Versuchsergebnisses lassen sich aus den Tabellen entnehmen.

Tabelle 1.

Fische in Lösungen von Urethan in Leitungswasser.

Concentration pM.	Concentration Normallösung	Narkose?*)
0,025	n/3560	— —
0,05	n/1780	— —
0,075	n/1187	— —
0,1	n/890	— —
0,125	n/712	— —
0,25	n/356	— —
0,5	n/178	— —
0,75	n/119	— —
1,0	n/89	— —
1,25	n/71	— —
1,5	n/59	— —
1,875	n/48	+ +
2,0	n/45	— +
2,5	n/36	+ + + — + + — + — —
3,0	n/30	+ +
3,5	n/25	+ +
3,75	n/24	+ + + + + +
5,0	n/18	+ + + + + +

*) Unter Narkose wird Seitenlage verstanden, die durch + gekennzeichnet ist.

In der Mehrzahl der Fälle (6 : 4) tritt bei 2,5 pM. Urethan Seitenlage auf, von 3 pM. an ist immer Seitenlage zu constatiren.

Tabelle 2.

Fische in Lösungen von Chloralhydrat in Leitungswasser.

Concentration pM.	Concentration Normallösung	Narkose
0,25	n/662	— —
0,5	n/331	— —
0,75	n/221	— —
1,0	n/165	— — — —
1,25	n/132	+ + — — — —
1,5	n/110	+ + — —
1,75	n/95	+ — — —
2,0	n/83	+ + + +
2,25	n/74	+ +
2,5	n/66	+ +
3,75	n/44	+ +
5,00	n/33	+ +

Seitenlage tritt also erst bei 2 prom. Lösung auf, doch kommen von 1,25 prom. Lösungen an Seitenlagen vor.



Tabelle 3.

Fische in Lösungen von Chloralhydrat und Urethan in Leitungswasser.

Chloralhydrat		Urethan		Chloralhydrat + Urethan in pCt. der minimal narkotischen Gabe	Narkose
pM.	Normallösung	pM.	Normallösung		
0,5	n/331	1,25	n/71	25,0 + 50,0 = 75,0	— — — — — —
0,5	n/331	1,875	n/48	25,0 + 75,0 = 100,0	+ + + + — —
0,625	n/265	1,25	n/71	31,25 + 50,0 = 81,25	+ — — — —
0,625	n/265	1,875	n/48	31,25 + 75,0 = 106,25	+ + + + — —
0,75	n/221	1,875	n/48	37,5 + 75,0 = 112,50	— —
0,875	n/189	1,0	n/89	43,75 + 40,0 = 83,75	+ —
0,875	n/189	1,25	n/71	43,75 + 50,0 = 93,75	+ —
0,875	n/189	1,5	n/59	43,75 + 60,0 = 103,75	+ +
1,0	n/165	1,0	n/89	50,0 + 40,0 = 90,0	+ +
1,0	n/165	1,25	n/71	50,0 + 50,0 = 100,0	+ +
1,125	n/147	1,0	n/89	56,25 + 40,0 = 96,25	+ +
1,125	n/147	1,25	n/71	56,25 + 50,0 = 106,25	+ +

Es war als Grenzconcentration des Chloralhydrates 2 pM. und die des Urethans zu 2,5 pM. festgestellt worden. Setzt man nach dem Vorgang von v. Issekutz[1]) diese Werthe gleich 100, so können die verwandten Giftconcentrationen in Bruchtheilen von 100, also in Procenten ausgedrückt werden. Die Summe ergab dann, wieviel Procent von den erwarteten Mengen zur Erzielung der Seitenlage gebraucht wurden. Aus der Tabelle ist ersichtlich, das im Wesentlichen eine Addition der Wirkung vorhanden ist, denn wenn auch in dem einen Falle mit 90 pCt. der zu erwartenden Giftmenge Seitenlage herbeigeführt wurde, so war in einem anderen Falle selbst bei 112,5 pCt. noch keine Narkose erzielt, ohne dass hier von einer Abschwächung, dort von einer Verstärkung über das arithmetische Mittel hinaus gesprochen werden könnte.

Tabelle 4.

Fische in Lösungen von Urethan in destillirtem Wasser.

Concentration		Narkose
pM.	Normallösung	
1,25	n/71	— —
1,5	n/59	+ — —
1,75	n/51	+ — —
2,0	n/45	+ — —
2,25	n/39	+ — —
2,5	n/36	+ + + + ±
3,75	n/24	+ +

Sichere Seitenlage tritt bei 2,5 prom. Urethanlösung auf, die minimal narkotisirende Concentration ist also die gleiche wie bei Verwendung von Leitungswasser.

1) v. Issekutz, B., Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 145. S. 448. 1912.



Tabelle 5.

Fische in Lösungen von Chloralhydrat in destillirtem Wasser.

Concentration pM.	Normallösung	Narkose
1,25	n/132	— —
1,5	n/110	+ + — — —
1,75	n/95	— —
2,0	n/83	+ + + + + + + +
2,25	n/74	+ + + + +
2,5	n/66	+ + + + + +
3,0	n/55	+ +

2 pM. ist die minimal narkotisirende Gabe.

Tabelle 6.

Fische schwimmen in Lösungen von Morphinum hydrochloricum in destillirtem Wasser. — Molekulargewicht des Salzes $C_{13}H_{19}NO_3 . HCl + 3 H_2O = 375,5$; der freien Base 285.

Concentration des Salzes	der Base	Normallösung	Narkose
1,5 pM.	1,14 pM.	n/250	— —
2,0 „	1,52 „	n/187,5	— —
2,5 „	1,90 „	n/150	— —
3,0 „	2,28 „	n/125	— —
4,0 „	3,04 „	n/94	— —
6,0 „	4,55 „	n/63	± ± (Schieflage)
8,0 „	6,07 „	n/47	± ± „

Selbst durch 6 und 8 pM. war bei den Fischen noch keine vollkommene Seitenlage zu erreichen, sondern es kam am Ende der Versuchszeit zu einer starken Schräglage, die mit ± bezeichnet wird.

Tabelle 7.

Fische schwimmen in Lösungen von Scopolaminum hydrochloricum. — Molekulargewicht des Salzes $C_{17}H_{21}NO_4 . HCl + 2 H_2O = 375,5$; der freien Base 303.

Concentration des Salzes	der Base	Normallösung	Narkose
0,065 pM.	0,052 pM.	n/5827	— —
0,125 „	0,101 „	n/3000	— —
0,25 „	0,202 „	n/1500	— —
0,5 „	0,404 „	n/750	— —
1,0 „	0,807 „	n/375	— —

Durch 1 prom. Lösungen des Scopolamins konnte keine Narkose erzielt werden. Höhere Concentrationen konnten aber wegen der zur Herstellung nöthigen grösseren Mengen des sehr theuren Alkaloides nicht angewandt werden.



Tabelle 8.

Fische in Lösungen von Chloralhydrat + Urethan in destillirtem Wasser.

Chloralhydrat		Urethan		Chloralhydrat + Urethan in Procent der mimimal narkotischen Gabe	Narkose
pM.	Normal-lösung	pM.	Normal-lösung		
0,875	n/189	0,625	n/142	43,75 + 25,0 = 68,75	∓ ∓ vorübergehend
0,875	n/189	1,0	n/89	43,75 + 40,0 = 83,75	— — —
0,875	n/189	1,25	n/71	43,75 + 50,0 = 93,75	∓ ∓ ∓ ∓ ∓
0,875	n/189	1,875	n/48	43,75 + 75,0 = 118,75	+ +
1,0	n/165	0,625	n/142	50,0 + 25,0 = 75,0	— ±
1,0	n/165	1,0	n/89	50,0 + 40,0 = 90,0	+ + — — —
1,0	n/165	1,25	n/71	50,0 + 50,0 = 100,0	+ + + + +
1,125	n/147	0,625	n/142	56,25 + 25,0 = 81,25	± —

Es handelt sich also um eine rein additive Wirkung der beiden Narcotica Chloralhydrat und Urethan.

Tabelle 9.

Fische schwimmen in Lösungen von Morphinum hydrochloricum + Chloralhydrat in destillirtem Wasser.

Morphin. hydrochloric.			Chloralhydrat		Morphium + Chloralhydrat in pCt. der minimal narkotisirenden Gabe	Narkose
pM. d. Salz.	pM. d. Base	Normal-lösung	pM.	Normal-lösung		
1,2	0,912	n/313	1,0	n/165	15,0 + 50,0 = 65,0	± ± vorübergehend
1,6	1,22	n/234	1,0	n/165	20,0 + 50,0 = 70,0	+ +
2,0	1,52	n/187,5	0,5	n/331	25,0 + 25,0 = 50,0	— —
2,0	1,52	n/187,5	0,625	n/265	25,0 + 31,25 = 76,25	— —
2,0	1,52	n/187,5	0,75	n/221	25,0 + 37,5 = 62,5	+ —
2,0	1,52	n/187,5	0,875	n/189	25,0 + 43,75 = 68,75	+ +
2,0	1,52	n/187,5	1,0	n/165	25,0 + 50,0 = 75,0	+ +
2,0	1,52	n/187,5	1,125	n/147	25,0 + 56,25 = 81,25	+ +
3,0	2,28	n/125	0,875	n/189	37,5 + 43,75 = 81,25	+ +
3,0	2,28	n/125	1,0	n/165	37,5 + 50,0 = 87,5	+ +
4,0	3,04	n/94	1,0	n/165	50,0 + 50,0 = 100,0	+ +
4,0	3,04	n/94	1,125	n/147	50,0 + 56,25 = 106,25	+ +

Es tritt also eine deutliche Potenticirung der Wirkung auf, da 25 pCt. der nur Schräglage bedingenden Morphiumconcentration + 43,75 pCt. der Grenzconcentration des Chloralhydrats = 68,75 pCt. Seitenlage bedingen.

Tabelle 10.

Fische schwimmen in Lösungen von Morphinum hydrochloricum + Urethan in destillirtem Wasser.

Morphium			Urethan		Morphium + Urethan in pCt. der minimal narkotisirenden Gabe	Narkose
pM. des Salzes	pM. der Base	Normal-lösung	pM.	Normal-lösung		
1,2	0,912	n/313	1,25	n/71	15,0 + 50,0 = 65	∓ —
1,6	1,22	n/234	1,25	n/71	20,0 + 50,0 = 70	+ —
2,0	1,52	n/187,5	0,625	n/142	25,0 + 25,0 = 50	— —
2,0	1,52	n/187,5	0,75	n/119	25,0 + 30,0 = 55	— —
2,0	1,52	n/187,5	0,875	n/102	25,0 + 35,0 = 60	+ —
2,0	1,52	n/187,5	1,0	n/89	25,0 + 40,0 = 65	+ —
2,0	1,52	n/187,5	1,125	n/79	25,0 + 45,0 = 70	± —

(Fortsetzung von Tabelle 10.)

Morphium			Urethan		Morphium + Urethan in pCt. der minimal narkotisirenden Gabe	Narkose
pM. des Salzes	pM. der Base	Normal-lösung	pM.	Normal-lösung		
2,0	1,52	n/187,5	1,15	n/71	25,0 + 50,0 = 75	++
2,0	1,52	n/187,5	2,5	n/36	25,0 + 100,0 = 125	++
3,0	2,28	n/125	0,625	n/142	37,5 + 25,0 = 61,5	−−
3,0	2,28	n/125	1,25	n/71	37,5 + 50,0 = 87,5	++
3,0	2,28	n/125	2,5	n/36	37,5 + 100,0 = 137,5	++
4,0	3,04	n/94	0,625	n/142	50,0 + 25,0 = 75,0	+−
4,0	3,04	n/94	2,5	n/36	50,0 + 100,0 = 150,0	++

Auch hier ist eine potenticirte Wirkung zu constatiren, und zwar tritt die Seitenlage bei 25 pCt. + 50 pCt. = 75 pCt. der einzelnen Grenzconcentrationen auf.

Tabelle 11.

Fische schwimmen in Lösungen von Morphinum hydrochloricum + Scopolaminum hydrochloricum in destillirtem Wasser.

Morphium			Scopolamin			Morphium + Scopolamin in pCt. der minimal narkotisirenden Gabe	Narkose
pM. des Salzes	pM. der Base	Normal-lösung	pM. des Salzes	pM. der Base	Normal-lösung		
3,0	2,28	n/125	0,64	0,52	n/583	37,5 + 0 = 37,5	+−
4,0	3,04	n/94	0,64	0,52	n/583	50,0 + 0 = 50,0	−−
6,0	4,55	n/63	0,64	0,52	n/583	75,0 + 0 = 75,0	++

Potencirung der Wirkung ist bei Combination von Morphium und Scopolamin zweifellos vorhanden.

Tabelle 12.

Fische in Lösungen von Scopolaminum hydrochloricum + Chloralhydrat in destillirtem Wasser.

Scopolamin			Chloralhydrat		Scopolamin + Chloralhydrat in pCt. der minimal narkotisirenden Gabe	Narkose
pM. des Salzes	pM. der Base	Normal-lösung	pM.	Normal-lösung		
0,6	0,48	n/631	1,0	n/165	0 + 50,0 = 50,0	−−
0,6	0,48	n/631	1,5	n/110	0 + 75,0 = 75,0	++
0,6	0,48	n/631	1,75	n/95	0 + 87,5 = 87,5	++

Potencirung, da schón bei 75 pCt. Seitenlage eintritt.

Tabelle 13.

Fische schwimmen in Lösungen von Scopolaminum hydrochloricum + Urethan in destillirtem Wasser.

Scopolamin			Urethan		Scopolamin + Urethan in pCt. der minimal narkotisirenden Gabe	Narkose
pM. des Salzes	pM. der Base	Normal-lösung	pM.	Normal-lösung		
0,6	0,48	n/631	1,25	n/31	0 + 50,0 = 50,0	−−
0,6	0,48	n/631	1,75	n/51	0 + 70,0 = 70,0	±−
0,6	0,48	n/631	2,25	n/39	0 + 90,0 = 90,0	+−

Eine Potencirung erheblichen Grades ist nicht zu constatiren.



Versuche an Kaulquappen von Rana fusca.

Tabelle 14.

Urethan.

Concentration		Narkose
pM.	Normallösung	
1,0	n/89	— — — — —
2,0	n/45	— — — — —
3,0	n/30	+ + + + +
4,0	n/22	+ + + + +

Tabelle 15.

Chloralhydrat.

Concentration		Narkose
pM.	Normallösung	
0,5	n/331	— — — — —
1,0	n/165	— — — — —
2,0	n/83	+ + + + +
3,0	n/55	+ + + + +

Also bei 3 prom. Urethan- und 2 prom. Chloralhydratlösung tritt hier der Zustand auf, der mit Narkose der Thiere bezeichnet wird, nämlich das Ausbleiben der Reaction auf Kneifen des Schwanzes mit einer Pincette.

Tabelle 16.

Morphinum hydrochloricum.

Concentration			Narkose
pM. des Salzes	pM. der Base	Normallösung	
0,25	0,19	n/1500	— — — — —
0,5	0,38	n/750	— — — — —
0,75	0,57	n/500	+ + + — —
1,0	0,76	n/375	+ + + + ± ± ± ± ± ±
2,0	1,52	n/187,5	+ ± ± ± ± ±
3,0	2,28	n/125	+ ± ± ± ± ±
4,0	3,04	n/94	+ + — —
5,0	3,8	n/75	+ + + + +
6,0	4,55	n/63	+ + + + +
7,0	5,31	n/53	+ + + — —
8,0	6,07	n/47	+ + + + —

Die Grenze zwischen narkotisirender und unwirksamer Concentration ist hier ebensowenig wie beim Scopolamin so scharf zu ziehen, wie etwa beim Chloralhydrat und Urethan; denn während bei 7 pM. unter 5 Thieren nur zwei reactionslos werden, zeigt bei 5 pM. keines eine Reaction. Als Grenzconcentration wird in Folge dessen die angenommen, bei der die Mehrzahl der Thiere keine Reaction mehr aufweisen. Dies ist hier bei 0,75 pM. der Fall.

Tabelle 17.

Scopolaminum hydrochloricum [$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr + 3H_2O$(438)].

Concentration			Narkose
pM. des Salzes	pM. der Base	Normallösung	
1,0	0,69	n/438	— — — — —
2,0	1,38	n/219	— — — — — — — — — —
3,0	2,08	n/146	— — — — —
4,0	2,77	n/109,5	— — — — — — — — — —
6,0	4,15	n/73	+ + + + +
8,0	5,53	n/55	+ + + — —
10,0	6,92	n/44	+ + + + —

Als Grenzconcentration gilt hier 6 pM.

Tabelle 18.
Urethan + Chloralhydrat.

Urethan pM.	Urethan Normal-lösung	Chloralhydrat pM.	Chloralhydrat Normal-lösung	In pCt. der minimal narkotisirenden Gabe.	Narkose
0,5	n/178	0,25	n/662	16,7 + 12,5 = 29,2	— — — — —
0,5	n/178	0,5	n/331	16,7 + 25,0 = 41,7	— — — — —
0,5	n/178	1,0	n/165	16,7 + 50,0 = 66,7	— — — — —
1,0	n/89	0,25	n/662	33,3 + 12,5 = 45,8	— — — — —
1,0	n/89	0,5	n/331	33,3 + 25,0 = 58,3	— — — — —
1,0	n/89	1,0	n/165	33,3 + 50,0 = 83,3	+ + + + —
1,5	n/59	0,25	n/662	50,0 + 12,5 = 62,5	— — — — —
1,5	n/59	0,5	n/331	50,0 + 25,0 = 75,0	+ + + + —
1,5	n/59	1,0	n/165	50,0 + 50,0 = 100,0	+ + + + +

Da in den Urethan- und Chloralhydratversuchen scharfe Unterschiede zwischen wirksamer und unwirksamer Concentration festgestellt wurden, so muss bei der Combination beider auch nur dann Narkose als bestehend angenommen werden, wenn alle Thiere reactionslos werden. In Folge dessen kann hier eine Potencirung nicht angenommen werden, obwohl eine andere Ansicht nicht unberechtigt erscheinen würde.

Tabelle 19.
Urethan + Morphium.

Urethan pM.	Urethan Normal-lösung	Morphium pM. d. Salzes	Morphium pM. der Base	Morphium Normal-lösung	In pCt. der minimal narkotisirenden Gabe	Narkose
0,5	n/178	0,125	0,095	n/3000	16,7 + 16,7 = 33,4	— — — — —
0,5	n/178	0,25	0,19	n/1500	16,7 + 33,3 = 50,0	— — — — —
0,5	n/178	0,375	0,285	n/1000	16,7 + 50,0 = 66,7	+ — — — —
0,5	n/178	0,5	0,38	n/750	16,7 + 66,7 = 83,4	+ + + ± —
1,0	n/89	0,125	0,095	n/3000	33,3 + 16,7 = 50,0	— — — — —
1,0	n/89	0,25	0,19	n/1500	33,3 + 33,3 = 66,6	— — — — —
1,0	n/89	0,375	0,285	n/1000	33,3 + 50,0 = 83,3	— — — — —
1,0	n/89	0,5	0,38	n/750	33,3 + 66,7 = 100,0	+ + ± — —
1,5	n/59	0,125	0,095	n/3000	50,0 + 16,7 = 66,7	+ — — — —
1,5	n/59	0,25	0,19	n/1500	50,0 + 33,3 = 83,3	+ + — — —
1,5	n/59	0,375	0,285	n/1000	50,0 + 50,0 = 100,0	+ + + + ±
1,5	n/59	0,5	0,38	n/750	50,0 + 66,7 = 116,7	+ + + + +

Im Gegensatz zu den Versuchen an den Fischen ist hier die Potencirung äusserst gering.

Tabelle 20.
Urethan + Scopolamin.

Urethan pM.	Urethan Normal-lösung	Scopolamin pM. d. Salzes	Scopolamin pM. der Base	Scopolamin Normal-lösung	In pCt. der minimal narkotisirenden Gabe	Narkose
0,5	n/178	0,5	0,345	n/876	16,7 + 8,3 = 25,0	— — — — —
0,5	n/178	1,0	0,69	n/438	16,7 + 16,6 = 33,3	— — — — —
0,5	n/178	2,0	1,38	n/219	16,7 + 33,3 = 50,0	— — — — —
0,5	n/178	3,0	2,08	n/146	16,7 + 50,0 = 66,7	+ — — — —
1,0	n/89	0,5	0,345	n/876	33,3 + 8,3 = 41,6	— — — — —
1,0	n/89	1,0	0,69	n/438	33,3 + 16,6 = 49,9	— — — — —



(Fortsetzung von Tabelle 20.)

Urethan		Scopolamin			In pCt. der minimal narkotisirenden Gabe	Narkose
pM.	Normal-lösung	pM d. Salzes	pM. der Base	Normal-lösung		
1,0	n/89	2,0	1,38	n/219	33,3 + 33,3 = 66,6	— — — — —
1,0	n/89	3,0	2,08	n/146	33,3 + 50,0 = 83,3	— — — — —
1,5	n/59	0.5	0,345	n/876	50,0 + 8,3 = 58,3	— — — — —
1,5	n/59	1,0	0,69	n/438	50,0 + 16,6 = 66,6	— — — — —
1,5	n/59	2,0	1,38	n/219	50,0 + 33,3 = 83,3	— — — — —
1,5	n/59	3,0	2,08	n/146	50,0 + 50,0 = 100,0	+ + + + +

Bei dieser Combination ist eine Potencirung ähnlich wie bei den Fischen nicht zu constatiren. Immerhin war auffällig, dass die Thiere auf Kneifen des Schwanzes eine sehr träge, erst einige Secunden nach der Reizung erfolgende Bewegung zeigten.

Tabelle 21.

Chloralhydrat + Morphium.

Chloralhydrat		Morphium			In pCt. der minimal narkotisirenden Gabe	Narkose
pM.	Normal-lösung	pM. d. Salzes	pM. der Base	Normal-lösung		
0,25	n/662	0,125	0,095	n/3000	12,5 + 16,7 = 29,2	+ — — — —
0,25	n/662	0,25	0,19	n/1500	12,5 + 33,3 = 45,8	— — — — —
0,25	n/662	0,375	0,285	n/1000	12,5 + 50,0 = 62,5	— — — — —
0,25	n/662	0,5	0,38	n/750	12,5 + 66,7 = 79,2	— — — — —
0,5	n/331	0,125	0,095	n/3000	25,0 + 16,7 = 41,7	— — — — —
0,5	n/331	0,25	0,19	n/1500	25,0 + 33,3 = 58,3	— — — — —
0,5	n/331	0,375	0,285	n/1000	25,0 + 50,0 = 75,0	— — — — —
0,5	n/331	0,5	0,38	n/750	25,0 + 66,7 = 91,7	+ + + — —
1,0	n/165	0,125	0,095	n/3000	50,0 + 16,7 = 66,7	+ — — — —
1,0	n/165	0,25	0,19	n/1500	50,0 + 33,3 = 83,3	+ + + + +
1,0	n/165	0,375	0,285	n/1000	50,0 + 50,0 = 100,0	+ + + + +
1,0	n/165	0,5	0,38	n/750	50,0 + 66,7 = 116,7	+ + + + +

Die Potenzirung ist nicht sehr erheblich.

Tabelle 22.

Chloralhydrat + Scopolamin.

Chloralhydrat		Scopolamin			In Procenten der minimal narkotisirenden Gaben	Narkose
pM.	Normal-lösung	pM. d. Salzes	pM. d. Base	Normal-lösung		
0,25	n/662	0,5	0,345	n/876	12,5 + 8,3 = 20,8	— — — — —
0,25	n/662	1,0	0,69	n/438	12,5 + 16,6 = 29,1	— — — — —
0,25	n/662	2,0	1,38	n/219	12,5 + 33,3 = 45,8	— — — — —
0,25	n/662	3,0	2,08	n/146	12,5 + 50,0 = 62,5	— — — — —
0,5	n/331	0,5	0,345	n/876	25,0 + 8,3 = 33,3	— — — — —
0,5	n/331	1,0	0,69	n/438	25,0 + 16,6 = 41,6	— — — — —
0,5	n/331	2,0	1,38	n/219	25,0 + 33,3 = 58,3	— — — — —
0,5	n/331	3,0	2,08	n/146	25,0 + 50,0 = 75,0	+ ± ± — —
1,0	n/165	0,5	0,345	n/876	50,0 + 8,3 = 58,3	+ + + — —
1,0	n/165	1,0	0,69	n/438	50,0 + 16,6 = 66,6	— — — — —
1,0	n/165	2,0	1,38	n/219	50,0 + 33,3 = 83,3	+ + + ± —
1,0	n/165	3,0	2,08	n/146	50,0 + 50,0 = 100,0	+ + + + —

Sehr geringe Potencirung.



Tabelle 23.

Morphinum hydrochloricum + Scopolaminum hydrobromicum.

Morphium			Scopolamin			In Procenten der minimal narkotisirenden Gaben	Narkose
pM. d. Salzes	pM. d. Base	Normallösung	pM. d. Salzes	pM. d. Base	Normallösung		
0,125	0,095	n/3000	0,5	0,345	n,876	16,7 + 8,3 = 25,0	− − − − −
0,125	0,095	n/3000	1,0	0,69	n/438	16,7 + 16,6 = 33,3	− − − − −
0,125	0,095	n/3000	2,0	1,38	n/219	16,7 + 33,3 = 50,0	+ + + − −
0,125	0,095	n/3000	3,0	2,08	n/146	16,7 + 50,0 = 66,7	+ + − − −
0,25	0,19	n/1500	0,5	0,345	n/876	33,3 + 8,3 = 41,6	+ + + + +
0,25	0,19	n/1500	1,0	0,69	n/438	33,3 + 16,6 = 50,0	+ + + − −
0,25	0,19	n/1500	2,0	1,38	n/219	33,3 + 33,3 = 66,6	+ − − − −
0,25	0,19	n/1500	3,0	2,08	n/146	33,3 + 50,0 = 83,3	+ + + + −
0,375	0,285	n/1000	0,5	0,345	n/876	50,0 + 8,3 = 58,3	+ + + + −
0,375	0,285	n/1000	1,0	0,69	n/438	50,0 + 16,6 = 66,6	+ + + + −
0,375	0,285	n/1000	2,0	1,38	n/219	50,0 + 33,3 = 83,3	+ + + − −
0,375	0,285	n/1000	3,0	2,08	n 146	50,0 + 50,0 = 100.0	+ + − − −
0,5	0,38	n/750	0,5	0,345	n/876	66,7 + 8,3 = 75,0	+ + + + −
0,5	0,38	n/750	1,0	0,69	n/438	66,7 + 16,6 = 83,3	+ − − − −
0,5	0,38	n/750	2,0	1,38	n/219	66,7 + 33,3 = 100,0	+ + + + +
0,5	0,38	n/750	3,0	2,08	n/146	66,7 + 50,0 = 116,7	+ + + + −

Bei dieser Combination kommt es zu einer sehr starken Potenzirung, da schon bei 41 pCt. der erwarteten Concentration Narkose auftritt.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich also, dass auch bei Ausschaltung der Zeit als Versuchsfactor eine Potencirung der Wirkung der Narcotica stattfindet. Mithin muss die von Bürgi als am wahrscheinlichsten angenommene Hypothese zur Erklärung für die Verstärkung der Wirkung über das arithmetische Mittel hinaus abgelehnt werden. Das von Bürgi aufgestellte Gesetz allerdings ist durch diese Versuche nicht erschüttert, hat sogar im Gegentheil scheinbar eine gewisse Bestätigung erfahren, da die beiden Narcotica der Fettreihe, Urethan und Chloralhydrat, sich in ihrer Beeinflussung des Organismus nur addiren, dagegen in Verbindung mit dem Morphium und Scopolamin im Allgemeinen potencirten Synergismus (Fühner) zeigen. Ob Morphium und Scopolamin bezüglich ihrer narkotischen Eigenschaft verschiedenen Reihen angehören, das wage ich nicht wie Bürgi zu behaupten. Dass der Charakter der Narkose ein anderer ist, hängt doch wohl mehr von den sog. Nebenwirkungen ab als von der narkotischen Eigenschaft. Aber auch eine Chloralhydratnarkose verläuft anders als eine Urethannarkose, und doch werden beide von Bürgi derselben Wirkungsreihe zugezählt. Den verschiedenen Charakter einer Morphiumnarkose und einer Scopolaminnarkose als Beweis für die Zugehörigkeit dieser beiden Substanzen zu verschiedenen Gruppen bezüglich des Narkosenmechanismus anzuführen, erscheint mir daher nicht angängig zu sein. Ausserdem wird Herr cand. med. Leo Zorn in einer späteren Arbeit den weiteren Beweis führen, dass das Bürgi'sche Gesetz keineswegs den Anspruch auf allgemeine Gültigkeit machen kann. Andererseits muss aber hervorgehoben werden, dass es Bürgi zu danken ist, die Frage von der Combination der Arzneimittel



in Fluss gebracht und auch eine grosse Anzahl werthvoller Versuche angestellt zu haben, die zweifellos die Grundlage für künftige Forschungen geben werden.

Meine Versuche geben übrigens für eine allgemein zutreffende Erklärung des potencirten Synergismus keine Unterlage. Es geht aus ihnen nicht hervor, ob die zu beeinflussende Zelle durch das eine Narcoticum eine derartige Veränderung erlitten hat, dass das andere eine grössere Wirkung entfaltet oder besser in die Zelle eindringt [s. darüber W. Heubner[1])] oder ob die Narcotica bei ihrer gegenseitigen Berührung eine Veränderung erleiden, wie es Fühner[2]) z. B. für das Chloroform und den Aether annimmt. Es ist sehr wohl möglich, dass bei den verschiedenen Substanzen ganz verschiedene Mechanismen in Frage kommen, sodass man vielleicht am Besten thut, keine einheitliche Erklärung anzunehmen, bevor nicht das vorliegende Versuchsmaterial reicher geworden ist.

Auf einige Thatsachen, die sich aus den Versuchen ergeben, sei noch kurz hingewiesen. Es ist auffallend, dass die narkotische Concentration des Urethans und Chloralhydrats bei den Fischen und Kaulquappen die gleiche, dagegen die des Morphiums ausserordentlich verschieden ist, da die Grenzconcentration des Morphiums bei den Fischen rund 10mal grösser ist als bei den Kaulquappen.

Dann konnte fast immer festgestellt werden, dass die grösseren, also älteren Thiere sowohl durch die Narcotica der Fettreihe wie durch die Alkaloide schneller und auch zum Theil durch geringere Gaben narkotisirt werden, als die kleineren und wohl auch jüngeren Exemplare.

Die Zeit des Narkoseeintritts schwankte in Folge dessen so erheblich, dass es nicht möglich war, daraus irgend welche Schlüsse auf den Mechanismus der combinirten Narkose zu ziehen.

Ein Vergleich mit den Dosen anderer Autoren[3]) ist nicht möglich, da die Versuchsdauer eine verschiedene war.

Anmerkung: Meine Versuche waren bereits fertig gestellt, als eine Arbeit von A. Breslauer und G. Woker (Zeitschr. f. allg. Physiolog., Bd. 13, S. 282, 1912) erschien, die im Wesentlichen zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommen, dass eine Potencirung der Wirkung bei Anwendung der Narcoticacombinationen an Colpidium colpoda zu erkennen sei. Immerhin sind diese Versuche, die eigentlich eine andere Fragestellung beantworten sollten, nicht ohne Weiteres mit den meinen zu vergleichen, da die Zeit als Versuchsfactor bei den verhältnissmässig kurzdauernden Versuchen nicht ausgeschaltet werden konnte.

Zusammenfassung.

1. Die Giftlösung, die bei Carassius vulgaris Seitenlage und bei Kaulquappen Reactionslosigkeit auf Kneifen des Schwanzes hervorruft, Aenderungen des Verhaltens, die als Narkose bezeichnet werden, ist für Chloralhydrat 2 pM., für Urethan 3 pM.

1) Heubner, W., Verhandl. d. Deutsch. Congr. f. inn. Med. S. 317. 1911.

2) Fühner, H., Münchener med. Wochenschr. S. 179. 1911.

3) Overton, E., Studien über die Narkose. Jena 1901. — Baum, Fr., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 42. S. 119. 1899.



2. Vom Morphium ist die narkotische Grenzdosis bei Fischen mit 6 pM. der freien Base kaum erreicht, bei Kaulquappen ist sie 10 mal kleiner. Für das Scopolamin konnte aus technischen Gründen die Grenzdosis für Fische nicht festgestellt werden, bei Kaulquappen beträgt sie ungefähr 4 pM. der Base.
3. Chloralhydrat und Urethan addiren sich bei ihrer Combination in ihrer Wirkung auf Fische und Kaulquappen.
4. Bei der Combination des Morphiums mit Urethan, Chloralhydrat und besonders mit Scopolamin ist ein potencirter Synergismus zu constatiren.
5. Die Combination des Scopolamins mit Chloralhydrat und Urethan bedingt eine verhältnissmässig geringe Wirkungsverstärkung.
6. Am stärksten ist die Potencirung bei gleichzeitiger Verwendung des Morphiums und Scopolamins (bis um 60 pCt.), was mit älteren Versuchen des Verfassers am Hunde gut übereinstimmt[1]).
7. Aeltere Thiere werden schneller narkotisirt als jüngere.
8. Da ein potencirter Synergismus auch bei Ausschaltung der Zeit als Versuchsfactor zu beobachten ist, was der Erklärungshypothese Bürgi's widerspricht, so muss diese abgelehnt werden.

1) Kochmann, M., Therap. d. Gegenw. Mai 1903.



XXIII.

Aus der medicinischen Universitäts-Klinik Erlangen
(Laboratorium: Prof. Dr. A. Schittenhelm).

Zur Methodik der Harnsäurebestimmung im Urin und im Blut.

Von

Julius Schneller.

Zur Bestimmung der Harnsäure im Urin sind hauptsächlich 2 Methoden im Gebrauch, die Bestimmung nach Ludwig-Salkowski (1) und die nach Krüger und Schmid (2).

Nach der ersten Methode wird die Harnsäure aus einer verdünnten Lösung durch ammoniakalische Silberlösung bei Anwesenheit von Magnesiumsalzen als harnsaure Silbermagnesia ausgefällt. Das Doppelsalz wird durch Zusatz eines Sulfids unter Bildung von Schwefelsilber zerlegt. Die als Salz in Lösung gehende Harnsäure wird in der eingeengten Flüssigkeit durch Salzsäure abgeschieden und nach Kjeldahl bestimmt.

Nach Krüger und Schmid dagegen werden Harnsäure und Purinbasen gemeinsam als Kupferoxydulverbindungen ausgefällt und diese durch Natriumsulfid zerlegt. Aus der eingeengten Lösung wird die Harnsäure durch Salzsäure ausgefällt und nach Kjeldahl bestimmt.

Eine vergleichende Untersuchung der beiden Methoden durch Ritter (3) zeigte, dass die Genauigkeit bei beiden Verfahren ungefähr die gleiche ist. Von 0,2 g Harnsäure in 200 ccm Wasser wurden mit der Silberfällung 91,5 pCt., mit der Kupferfällung 93 pCt. wieder erhalten.

Die obengenannten Bestimmungen sind jedoch ziemlich umständlich und zeitraubend. Es wurden daher mehrfach Verfahren angegeben, die es auch dem praktischen Arzte ermöglichen sollten, den Harnsäuregehalt des Urins auf einfache Weise rasch zu bestimmen.

So sucht Ruhemann (4) die Harnsäure quantitativ dadurch zu ermitteln, dass er zu einer Jodlösung von bekanntem Gehalt so lange Urin zufügt, bis alles Jod gebunden ist. Aus der verbrauchten Harnmenge lässt sich dann die Menge der vorhandenen Harnsäure bestimmen. Das von Ruhemann construirte Urikometer ist so geaicht, dass der Harnsäuregehalt direct abgelesen werden kann. In der Gebrauchsanweisung wird ausdrücklich erwähnt, dass krystallinisch ausgeschiedene Harnsäure mit dem Apparat nicht bestimmt werden kann.

Auf einem anderen Princip beruht der von Röthlisberger angegebene Apparat. Auf das beigegebene Reagenspapier (anscheinend mit Silbernitratlösung getränkt) bringt man in der Dunkelkammer einen Tropfen 15proc. Natriumcarbonatlösung, dann, nachdem derselbe von



dem Papier vollständig aufgesaugt ist, auf dieselbe Stelle einen Tropfen Urin, der mit 15proc. Natriumcarbonatlösung auf das 10- oder 20fache verdünnt ist. Nach 10—20 Minuten wird das Papier in Ammoniaklösung fixirt und nach gründlichem Auswässern getrocknet. Mit Hülfe einer Vergleichsscala wird dann die Harnsäure quantitativ bestimmt. Um den Harnsäuregehalt des Blutes festzustellen, entnimmt man aus der Fingerkuppe einige Tropfen Blut und lässt sie in einem der kleinen Spitzgläschen des Apparates gerinnen. Dann verfährt man mit dem unverdünnten Serum wie oben für den Harn angegeben.

Eine vergleichende Bestimmung der Harnsäure in mehreren Urinen mit der Methode von Krüger und Schmid und mit dem Ruhemann'schen Urikometer ergab folgende Resultate:

Urin	Krüger und Schmid	Ruhemann
No. 1	0,106 pM.	0,13 pM.
„ 2	0,181 „	0,19 „
„ 3	0,553 „	**0,135!** „
„ 4	0,389 „	**0,57!** „
„ 5	0,381 „	0,34 „
„ 6	0,189 „	0,16 „
„ 7	0,389 „	0,295 „
„ 8	0,537 „	0,50 „
„ 9	0,505 „	0,49 „
„ 10	0,376 „	0,285 „
„ 11	0,413 „	**0,29!** „

Eine gleichzeitige Bestimmung nach Röthlisberger konnte nicht ausgeführt werden, da das Reagenspapier nicht rein weiss, sondern an den Rändern gebräunt war. Die Versuche wurden dann mit frischem Papier fortgesetzt, und zwar wurden mit jeder Methode zwei Harnsäurebestimmungen von demselben Urin gemacht. Nach Vorschrift wurde bei dem Verfahren nach Röthlisberger der Harn einmal auf das 20fache, bei dem zweiten Versuche auf das 10fache mit 15proc. Natriumcarbonatlösung verdünnt. Die Verdünnungen wurden nicht wie in der Gebrauchsanweisung mit Tropfen, sondern mit Pipetten hergestellt. Mit jeder Verdünnung wurden zwei Bestimmungen ausgeführt. Die angegebenen Zahlen bedeuten den mittleren Werth derselben.

Urin	Krüger und Schmid	Ruhemann	Röthlisberger
No. 12	0,356 pM.	0,33 pM.	**1,9** pM.
	0,362 „	0,34 „	**0,8** „
„ 13	0,381 „	0,42 „	0,4 „
	0,399 „	0,42 „	0,35 „
„ 14	0,364 „	0,32 „	**1,25** „
	0,349 „	0,33 „	**0,85** „
„ 15	0,417 „	0,47 „	**0,9** „
	0,414 „	0,46 „	**0,7** „
„ 16	0,693 „	0,54 „	**0,8** „
	0,620 „	0,55 „	**0,3** „

Vergleicht man zunächst die beiden Controlbestimmungen mit der gleichen Methode bei demselben Urin, so zeigt sich, dass bei der Be-

stimmung nach Krüger und Schmid im Urin 16 im zweiten Falle $10^1/_2$ pCt. weniger Harnsäure gefunden wurde als bei der ersten Bestimmung. Bei Urin 13 beträgt der Fehler nur $4^1/_2$ pCt., während im Fall 15 der Unterschied nur $^1/_2$ pCt. ist.

Bei der Ruhemann'schen Methode ist die Differenz nie grösser als 3 pCt.

Bei dem Verfahren nach Röthlisberger ergiebt im Fall 16 die zweite Bestimmung **62.5** pCt. weniger als die erste. Bei Urin 12 beträgt der Unterschied **58** pCt. Bei diesen Bestimmungen fiel auch auf, dass das Reagenspapier eine andere Farbe zeigte als die Vergleichsscala.

Vergleicht man die nach Ruhemann erhaltenen Harnsäurewerthe mit den durch die Kupferfällungsmethode bestimmten, so zeigen sich in einigen Fällen, wie 9, 8, 2, 12, 13, nur verhältnissmässig geringe Unterschiede. Dagegen wurden bei Urin 3 um **75** pCt. zu wenig, bei 4 aber um **46** pCt. zu viel gefunden.

Nimmt man von den beiden Controlbestimmungen der zweiten Tabelle immer den Mittelwerth und vergleicht dann die nach Röthlisberger erhaltenen Zahlen mit den nach Krüger und Schmid bestimmten, so findet man, dass nach dem Verfahren von Röthlisberger in Urin 12 viermal so viel, in Urin 15 doppelt so viel Harnsäure gefunden wurde als durch die Kupferfällung.

Die Fehler des Ruhemann'schen wie des Röthlisberger-schen Apparates sind also so gross, dass diese Methoden zur quantitativen Harnsäurebestimmung **nicht** geeignet sind.

Die Bestimmung des Harnsäuregehaltes des Urins ist verhältnissmässig einfach und sicher, da meist reichlich Harn zur Untersuchung vorhanden ist, der auch relativ viel Harnsäure enthält und nur selten störende Bestandtheile wie Eiweiss. Viel schwieriger ist dagegen die Untersuchung des Blutes auf Harnsäure, da von dieser höchstens einige Milligramm in 100 ccm vorhanden sind, auch kann dem Patienten nur wenig Blut entnommen werden. Eine weitere Schwierigkeit bietet das Entfernen des Eiweisses.

Bei den bisher üblichen Methoden wurde das Eiweiss durch Essigsäure oder Monokaliumphosphat [Brugsch und Schittenhelm (5)] gefällt und im Filtrat die Harnsäure nach Krüger und Schmid bestimmt. Dabei konnte aber 1 mg in 200 ccm Blut nicht mehr mit der Murexidprobe nachgewiesen werden [Nukada (6)]. Durch das ausfallende Eiweiss wurde die schwer lösliche Harnsäure mitgerissen, denn auch in Fällen von sicherer Gicht konnte nicht immer Harnsäure im Blute nachgewiesen werden.

Es wurde deshalb versucht, vor der Eiweissfällung die Harnsäure in eine **leicht lösliche** Verbindung überzuführen. Besonders geeignet hierzu erwies sich der **Formaldehyd** (7, 7a). Diese Verbindung entsteht durch Kochen der Harnsäure mit Formaldehydlösung. Nach Weber und Tollens (8) lösen 50 g Formaldehyd 22 g Harnsäure nach 5 Stunden. Ferner konnten sie zwei Verbindungen unterscheiden: „a) eine krystallinische, schwer lösliche = 1 Mol. Harnsäure + 2 Mol. Form-



aldehyd, b) ein amorphes, sehr leicht lösliches Product (oder mehrere), das auf 1 Mol. Harnsäure 4—5 Mol. Formaldehyd enthält. Das letztgenannte Product verliert beim Lösen und Kochen mit Wasser Formaldehyd und wandelt sich in das erstgenannte um, und auch die Diformaldehydharnsäure selbst ist beim Kochen mit viel Wasser nicht beständig, denn sie wird stets schwerer löslich und bildet augenscheinlich unter Abspaltung von Formaldehyd Harnsäure zurück." Bei Böhringer und Söhne (9) ist eine Monoformaldehydharnsäure dargestellt worden und Nicolaier (10) beschreibt ausserdem noch eine Anhydrodiformaldehydharnsäure. Formaldehydharnsäure bildet sich nach unseren Erfahrungen auch bei gewöhnlicher Temperatur. Wird Harnsäure in verdünnter Lauge gelöst und eine genügende Menge Formaldehydlösung zugefügt, so kann durch Essigsäure die Harnsäure nicht mehr ausgefällt werden, während sie sich in einer gleich verdünnten Vergleichslösung ohne Formaldehydzusatz sofort ausscheidet.

Versuch 17. Zu 100 ccm Rinderblut wurden 20 mg Harnsäure, die in verdünnter Lauge gelöst waren, gebracht, dann das Blut mit etwa 100 ccm destillirtem Wasser verdünnt und tropfenweise unter Umrühren in 1 Liter kochendes Wasser eingetragen, das mit Essigsäure angesäuert war und 30 ccm mit Natriumcarbonatlösung neutralisirtes Formalin enthielt. Dann wurde noch einige Minuten gekocht. Dabei zeigte sich, dass in Folge des Formalinzusatzes das Eiweiss sehr gut grobflockig coagulirte, viel besser als mit Essigsäure allein. Dann wurde noch heiss abgenutscht, der Niederschlag mit heissem Wasser ausgewaschen und ausgepresst. Durch das auf 100 ccm eingedampfte wasserklare Filtrat wurde zur Entfernung des überschüssigen Formalins Dampf durchgeleitet, und dann die Harnsäure nach Krüger und Schmid bestimmt. Wiedergefunden 13,2 mg statt 20 = 66 pCt.

Versuch 18. 100 ccm Rinderblut mit 20 mg Harnsäure wurden, wie bei Versuch 17, enteiweisst, und im Filtrat die Harnsäure bestimmt. Wiedergefunden 18,7 mg Harnsäure = $93^1/_2$ pCt.

Versuch 19. 50 ccm Rinderblut mit 5 mg Harnsäure wurde mit etwa 100 ccm Wasser verdünnt, und tropfenweise in 1 Liter siedendes Wasser, das mit Essigsäure angesäuert war und etwa 10 g Kochsalz und 30 ccm neutralisirtes Formalin enthielt, eingetragen, und noch einige Minuten im Sieden erhalten. Das abgenutschte Filtrat war leicht getrübt. Durch die Kupferfällung wurden 6,47 mg Harnsäure gefunden, also 1,47 mg = 29 pCt. zu viel; der Ueberschuss ist wohl mit gefälltes Eiweiss.

Versuch 20. Zu 100 ccm Rinderblut wurden 5 mg Harnsäure, in verdünnter Lauge gelöst, zugesetzt. Dann wurde, wie bei Versuch 17, enteiweisst, abgenutscht und auf etwa 100 ccm eingedampft. Dann wurde die Harnsäure als Kupferoxydulverbindung nach Krüger und Schmid gefällt, gewaschen und zersetzt. Im Filtrat wurde die Harnsäure durch ammoniakalische Silberlösung nach Ludwig-Salkowski ausgefällt, der gewaschene Niederschlag im Kjeldahlkolben mit Wasser und Magnesia usta zur Entfernung des Ammoniaks erhitzt, dann mit Schwefelsäure weiter nach Kjeldahl behandelt. Wiedergefunden 4,62 mg Harnsäure = 92,5 pCt.

Da die Eiweissfällung mit Essigsäure nicht immer gleich gut ausfiel, wurde in den nächsten Versuchen die Essigsäure durch Monokaliumphosphat ersetzt.

Versuch 21. 100 g Rinderblut mit 5 mg Harnsäure wurde tropfenweise in 1 Liter Wasser, das 30 ccm Formalin und 10 g Kalium biphosphoricum enthielt, eingetragen und einige Minuten gekocht. Der Niederschlag war grobflockig. Die ab-



genutschte Flüssigkeit war wasserklar. Essigsäure-Ferrocyankalium-Eiweissprobe und Biuretprobe negativ. Durch zweimalige Kupferfällung wiedergewonnen 7,77 mg Harnsäure, d. h. 54 pCt. zuviel.

Versuch 22. 100 ccm Rinderblut mit 5 mg Harnsäure wurden, wie bei Versuch 21, mit 10 g Monokaliumphosphat, aber nur 10 ccm Formalin, enteiweisst. In dem wasserklaren Filtrat nach Eindampfen auf etwa 100 ccm wurde dann die Harnsäure mit Kupfer ausgefällt, und dann nach Zersetzung der Kupferverbindung, wie in Versuch 20, gefällt und nach Kjeldahl bestimmt. Gefunden 2,94 mg Harnsäure = 58,8 pCt.

Das Enteiweissen mit Kalium biphosphoricum zeigte sich als sicherer und bequemer als mit Essigsäure. Weniger als 10 g zu nehmen empfiehlt sich nicht. Mit Monokaliumphosphat allein gelingt das Ausfällen nicht so gut wie bei gleichzeitigem Zusatz von Formaldehydlösung.

Um festzustellen, ob im Rinderblut mit der Formaldehyd-Enteiweissungsmethode überhaupt Harnsäure nachzuweisen ist, wurde folgender Versuch angesetzt:

Versuch 23. 100 ccm Rinderblut wurden nach Verdünnung mit gleichen Theilen Wasser in 1 Liter kochendes Wasser, das 10 g Kalium biphosphoricum und 10 ccm neutralisirtes Formalin enthielt, unter ständigem Umrühren eingetragen und einige Minuten gekocht. Nach Abnutschen und Auswaschen des Niederschlages wurde das klare Filtrat auf etwa 100 ccm eingedampft, nach Krüger und Schmid weiter verarbeitet, und mit dem letzten Filtrat die Murexidprobe angestellt, die absolut negativ ausfiel.

Versuch 24. 100 ccm von demselben wie bei Versuch 23 benutzten Blut wurde wie oben enteiweisst, und nach der Kupferfällung und Zersetzung des Niederschlages im Filtrat nach Ludwig-Salkowski gefällt, der Niederschlag gewaschen, im Kjeldahlkolben mit Magnesia usta und Wasser erhitzt (siehe Versuch 20), und nach Kjeldahl der Stickstoff bestimmt, der 1,68 mg Harnsäure entsprach.

Versuch 25. 100 ccm Blut, von demselben Thier wie bei Versuch 23, mit 2,5 mg Harnsäure wurden, wie in Versuch 24, enteiweisst und erst mit Kupfer, dann mit Silber gefällt. Wiedergefunden 1,47 Harnsäure oder 59 pCt.

Versuch 26. 100 ccm Blut mit 2,5 mg Harnsäure wurden, wie in Versuch 24, enteiweisst, das Filtrat eingedampft, mit Kupfer gefällt, der Kupferniederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt und abgenutscht. Mit $^1/_5$ des Filtrates (= 0,5 mg Harnsäure) wurde die Murexidprobe angestellt, um sicher zu sein, dass im Filtrat auch Harnsäure ist. Die Probe fiel deutlich positiv aus. Die übrigen $^4/_5$ (=2,0 mg wurden wieder mit Kupfer gefällt, und in dem gewaschenen Niederschlag die Harnsäure nach Kjeldahl quantitativ bestimmt. Gefunden 4,83 mg oder 2,83 mg (= 142 pCt.) zu viel.

Da für die folgenden Versuche wieder neues Rinderblut benöthigt wurde, wurden 100 ccm von diesen, wie in Versuch 23, auf Harnsäure untersucht. Murexidprobe negativ.

Versuch 27. 100 ccm Blut, das 2,5 mg Harnsäure enthielt, wurden wie in 24 enteiweisst, im eingedampften Filtrat die Harnsäure nach Krüger-Schmid gefällt, der Kupferniederschlag zersetzt und abgenutscht. $^1/_5$ des Filtrats gab positive Murexidprobe. In den übrigen $^4/_5$ wurde die Harnsäure mit Silber gefällt und wie in Versuch 20 weiterbehandelt. Der gefundene Stickstoff entsprach 3,57 mg Harnsäure, statt 2,0 mg (78 pCt. zu viel).



Versuch 28. 100 ccm Rinderblut mit 1 mg Harnsäure wurden wie im vorigen Versuch behandelt. In $^1/_3$ des Filtrats konnte mit Murexidprobe keine Harnsäure nachgewiesen werden. $^2/_3$ wurden zur Harnsäurebestimmung wie im letzten Versuch verwendet. Gefunden 2,1 mg (statt 0,67 mg) oder mehr als das 3fache.

Harnsäuremengen von wenigen Milligrammen, wie z. B. im Gichtigerblute, in 100 ccm Blut können also weder mit der Kupferfällungsmethode noch nach Ludwig-Salkowski noch mit einer Combination beider Bestimmungsarten auch nur annähernd richtig quantitativ nachgewiesen werden.

Zur Feststellung der Empfindlichkeit der Formaldehyd-Methode dienten folgende Versuche. Zuerst wurde wieder frisches Blut auf etwaige Harnsäure untersucht.

Versuch 29. 100 ccm Blut wurden wie im Versuch 23 enteiweisst; das eingedampfte Filtrat wurde nach Krüger und Schmid behandelt, der Kupferniederschlag zersetzt und mit dem Filtrat die Murexidprobe angestellt, die vollständig negativ ausfiel.

Versuch 30. 400 ccm Blut wurden in 2 Liter Wasser, das 40 g Monokaliumphosphat und 40 ccm Formalin enthielt, enteiweisst. Weitere Behandlung wie im vorigen Versuch. Murexidprobe negativ.

Versuch 31. 100 ccm Blut, dem 1,25 mg Harnsäure zugesetzt war, wurden wie in Versuch 29 behandelt. Murexidprobe stark positiv.

Versuch 32. 100 ccm Blut mit 1 mg Harnsäure wurden wie in Versuch 29 enteiweisst und weiter behandelt. Murexidprobe sehr deutlich positiv.

Versuch 33. In 1 Liter Wasser, in dem 10 ccm Formalin und 10 g Kalium biphosphoricum gelöst waren, wurden 100 ccm Rinderblut, das mit 0,5 mg Harnsäure versetzt war, hineingegossen, dann unter beständigem Rühren zum Sieden erhitzt und einige Minuten gekocht, bis sich das Eiweiss gut abgeschieden hatte. Der Niederschlag war in diesem Falle feinflockiger als bei den früheren Versuchen, bei denen das Blut in das siedende Wasser getropft wurde. Die abgenutschte Flüssigkeit war so klar wie immer. Weitere Behandlung wie in Versuch 29. Murexidprobe deutlich positiv.

Versuch 34. 100 ccm Rinderblut mit 0,25 mg Harnsäure wurden wie im vorigen Versuch enteiweisst und weiter verarbeitet. Die Murexidprobe war negativ.

Die Empfindlichkeit der Formaldehyd-Methode ist also grösser als bei der Enteiweissung mit Monokaliumphosphat allein, wo schon 1 mg nicht mehr sicher nachzuweisen ist.

Zum Schlusse noch eine **ausführliche Beschreibung der Methode**:

In 1 Liter Wasser werden 10 g Monokaliumphosphat gelöst und 10 ccm Formaldehydlösung (Formaldehyd solutus des Deutschen Arzneibuches), die, falls sie sauer reagirt, mit Natriumcarbonatlösung neutralisirt wird, zugesetzt. Dann wird das Blut, 100 ccm oder wenn möglich mehr, hineingegossen und die Flüssigkeit unter beständigem Umrühren zum Sieden erhitzt und so lange auf dieser Temperatur erhalten, bis sich das Eiweiss vollständig abgeschieden hat. (Oder: Man bringt das Blut tropfenweise in die zum Kochen erhitzte Lösung von Kalium biphosphoricum und Formaldehyd.)

Dann wird durch ein gehärtetes Filter abgenutscht und der Niederschlag mit heissem Wasser ausgewaschen. Das Filtrat, das wie reines



Wasser aussehen muss und beim Abnutschen nicht schäumen darf, wird auf etwa 100 ccm eingedampft. Dann wird es in ein genügend grosses Becherglas gebracht. Sind in der Abdampfschale noch Rückstände, die sich nicht wegspülen lassen, so wird die Schale mit wenig stark verdünnter Lauge ausgespült. Der Inhalt des Becherglases wird mit etwa 2 g Natriumacetat und 10 ccm käuflicher Natriumbisulfitlösung (Kahlbaum) zum Kochen erhitzt und nach Zusatz von 10ccm 10proc. Kupfersulfatlösung mindestens 3 Minuten im Sieden erhalten. Der entstandene Niederschlag wird durch ein Faltenfilter filtrirt, mit heissem Wasser solange gewaschen, bis das Filtrat farblos abläuft, und zuletzt mit heissem Wasser in das Becherglas, in dem die Fällung vorgenommen wurde, zurückgespritzt. Man kann auch den Niederschlag mit Filter in das Becherglas bringen. Nun wird mit Wasser auf etwa 100 ccm aufgefüllt, zum Sieden erhitzt und zur Zersetzung des Kupferoxydulniederschlages Schwefelwasserstoff durchgeleitet; dann wird nach Zusatz von 10 ccm 10 proc. Salzsäure noch einige Minuten weiter gekocht und siedendheiss abgenutscht und der Niederschlag mit heissem Wasser gewaschen. Das Filtrat wird auf einige Cubikcentimeter eingedampft, in eine kleine Abdampfschale gebracht, die grosse Schale mit einigen Tropfen verdünnter Lauge nachgespült, damit keine Harnsäure zurückbleibt, und mit Salpetersäure zur Murexidprobe eingedampft. Die Murexidprobe entsteht nicht am Grunde der Schale, sondern über dem Bodensatz als rother Ring.

Zur quantitativen Bestimmung fällt man am Besten die Harnsäure erst mit Kupfer und dann noch einmal mit ammoniakalischer Silberlösung (wie in Versuch 20).

Litteratur.

1) Mohr-Beuttenmüller, Die Methodik der Stoffwechseluntersuchungen.
2) Hoppe-Seyler-Thierfelder, Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. 7. Aufl. 1903.
3) E. Ritter, Methodisches zur Harnsäurebestimmung in Organauszügen. Inaug.-Diss. Göttingen 1905.
4) Ruhemann, Berliner klin. Wochenschr. 1902. No. 2 u. 3.
5) Brugsch und Schittenhelm, Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Diese Zeitschr. 1907. Bd. 4.
6) Nukada, Untersuchungen über Gicht. Diese Zeitschr. 1912. Bd. 4. H. 1.
7) Biochemisches Handlexikon, herausgegeben von Abderhalden. Bd. 4.
7a) A. Schittenhelm, Ueber die Formaldehydverbindungen der Harnsäure und der Purinbasen, ihre Verwendung im Stoffwechselversuch und zum diagnostischen Nachweis der Harnsäure im Blute. Münchener med. Wochenschr. 1912. No. 44.
8) Weber und Tollens, Ueber die Einwirkung von Formaldehyd auf Harnsäure. Annalen der Chemie. 1898. Bd. 299.
9) C. F. Röhringer u. Söhne in Waldhof. Verfahren zur Darstellnng von Monoformaldehydverbindungen der Harnsäure und ihrer Alkylderivate. D.R.P.No.102158.
10) A. Nikolaier, Ueber Verbindungen der Harnsäure mit Formaldehyd. D. Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 89. S. 168.



XXIV.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Erlangen
(Geh.-Rath Prof. Dr. Penzoldt).
Laboratorium: Prof. Dr. A. Schittenhelm.

Ueber intravenöse Verabreichung von Nucleinsäure und ihren Abbauproducten beim Hund.

Von

G. Ewald.

Die zahlreichen Forschungen der letzten Jahre haben bezüglich der Harnsäurebildung beim Menschen und beim Thier zu klaren Auffassungen geführt. Die Frage der Harnsäurezerstörung ist für das Säugethier dahin gelöst, dass in ihrem Stoffwechsel Harnsäure quantitativ zu Allantoin umgesetzt und dieses als Endproduct ausgeführt wird. Beim Menschen dagegen besteht noch keine einheitliche Auffassung. Während Wiechowski der Ansicht ist, dass die Harnsäure im menschlichen Organismus nicht angegriffen wird, vertritt Schittenhelm den gegentheiligen Standpunkt.

Auf beiden Seiten werden Beweise herbeigebracht. Wiechowski weist darauf hin, dass mit menschlichen Organen nicht, wie beim Säugethier, eine Urikolyse erreicht werden kann, und dass ferner bei parenteraler Zufuhr von Harnsäure diese in einzelnen Versuchen nahezu quantitativ zum Vorschein gekommen war. Die geringen Spuren von Allantoin, welche Wiechowski sowohl wie auch Schittenhelm und Wiener im menschlichen Urin finden konnten, sind vielleicht dahin aufzufassen, dass auch beim Menschen ein wenig Harnsäure zu Allantoin oxydirt wird.

Schittenhelm weist darauf hin, dass die negativen Versuche mit Organen keinen exacten Beweis darstellen. Zeigen doch die Untersuchungen von Schittenhelm und Künzel, wie ferner die von Batelli und Stern darauf, dass in den Geweben hemmende Substanzen vorhanden sind, welche die Harnsäurezersetzung verschleiern können. Was die Allantoinausfuhr anbelangt, so ergaben die Versuche von Schittenhelm und Wiener, dass vermehrte Zufuhr von Harnsäurevorstufen beim Menschen nicht zu einer Vermehrung des Allantoins führt. Der wichtigste Einwand gegen die Wiechowski'sche Annahme ist der, dass bei Verfütterung von Harnsäurevorstufen immer nur ein gewisser Procentsatz in der Purinfraction wieder zum Vorschein kommt. In sehr exacten Stoffwechseluntersuchungen am Menschen haben Frank und Schittenhelm es wahrscheinlich gemacht, dass der in der Purinfraction fehlende Theil weiter bis zum Harnstoff abgebaut wird.

Dass der in der Purinfraction nicht wieder erscheinende Harnsäureantheil nicht einfach retinirt werden kann, sehen die Gegner der Schittenhelm'schen Lehre ein. Sie müssen daher dieses Deficit auf andere



Weise zu erklären suchen. Es sind nach dieser Richtung verschiedene Theorien aufgestellt worden, auf die wir hier nicht näher eingehen wollen.

Die heutigen Kenntnisse über den Ablauf des Nucleinstoffwechsels sind zum grossen Theil durch Verfütterung von Nucleinsäuren und ihren Abbauproducten gewonnen worden. Einen neuen Weg für das Studium desselben hat Umber eingeschlagen, indem er die parenterale Zufuhr von Purinkörpern in Vorschlag brachte. Er wie auch Dohrn u. a. haben Versuche mit intravenöser Verabreichung von Harnsäure gemacht. Dabei ergab es sich, dass diese in mehreren Fällen quantitativ, in anderen nahezu quantitativ wiedererschien. Sie verzeichnen aber auch Fälle, bei denen nur ein kleinerer Bruchtheil der Harnsäure zum Vorschein kam.

Ueber intravenöse Injectionen von Purinkörpern sind bisher nur wenig Erfahrungen gesammelt. Beim Thier, das in Folge der quantitativen Umsetzung der Harnsäure in Allantoin besonders klare Verhältnisse bietet, haben nur Schittenhelm und Seisser einige Versuche gemacht. Sie konnten zeigen, dass die injicirten Purinkörper nicht nur quantitativ, sondern sogar in vermehrter Menge wieder zum Vorschein kommen.

Die Ursache dieser Mehrausscheidung kann liegen

1. in dem Auftreten einer Leukocytose,
2. in einer Allgemeinschädigung, verbunden mit toxischem Eiweiss- und damit auch Kernzerfall.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit soll sein, zu untersuchen, ob bei intravenösen Injectionen von Nucleinsäuren und Purinkörpern thatsächlich die eben angeführten Momente in Erscheinung treten.

Die Untersuchungen wurden sämmtlich an Hunden vorgenommen, und zwar wurden nacheinander injicirt Hefe- und Thymonucleinsäure, von den Aminopurinen Guanin, von den Oxypurinen Xanthin und schliesslich noch Harnsäure.

Bei der Berechnung des wiederzuerhaltenden Stickstoffes wurden Zahlen zu Grunde gelegt, die durch eigene Analyse der entsprechenden Nucleinsäuren gewonnen worden waren. Der Purinbasenstickstoffgehalt unseres thymonucleinsauren Natriums betrug 6,66 pCt., der der Hefenucleinsäure 8,15 pCt. Frank und Przedborski machen auf die Unterschiede aufmerksam, die bei Anwendung des gleichen Präparates der Firma Böhringer bei der Analyse der Hefenucleinsäure von den verschiedenen Autoren gefunden wurden. Sie glauben dafür entweder eine ungleichmässige Herstellung oder aber sogar methodische Schwierigkeiten bei der Ermittelung des Basengehaltes verantwortlich machen zu müssen. Pollak fand 3,96 pCt., Bloch 6,58 pCt., Schittenhelm 8,22 pCt. und Landau sogar 9,22 pCt. Meine Analyse würde mit 8,15 pCt. der Schittenhelm's am nächsten stehen. Vielleicht wäre es aber richtiger, die verschiedenen Resultate auf den verschieden grossen Feuchtigkeitsgehalt der untersuchten Präparate zurückzuführen. Unsere Thymonucleinsäure hatte einen Gesamt-N-Gehalt von 12,46 pCt., unsere Hefenucleinsäure einen solchen von 12,81 pCt.

A. Nucleinsäureversuche.

Versuch 1.

Hund Fox befindet sich schon seit vielen Wochen im Stickstoffgleichgewicht. Es sind an ihm die später angeführten Xanthin- und Guanininjectionen bereits gemacht. Er hat tadellos weiter gefressen. Erst 7 Tage nach der letzteren Injection fängt er an, Spuren seiner Nahrung übrig zu lassen. Trotzdem wurden die folgenden Injectionen bei ihm vorgenommen.

Tabelle 1.

Datum	Urin	Gesammt-N	Allantoin-N	$\bar{U}$-N	Basen-N	Bemerkungen
16./17. 6.	390/1000	1,51	0,28500	0,00175	0,00420	Täglich 15 g Pferdefleisch, 20 g Stärke,
17./18. 6.	200/1000	1,68	0,32310	0,00140	0,00490	35 g Fett, 30 g Zucker = 2,0 g N.
18./19. 6.	220/1000	1,48	0,33180	0,00420	0,00490	
19./20. 6.	250/1000	1,65	0,34410	0,00385	0,00630	Spuren nicht gefressen.
20./21. 6.	90/1000	1,46	0,33180	0,00350	0,00350	„ „ „
						Am 21. 6. werden dem Hund 5 g Hefenucleinsäure (eiweissfrei), in 100 ccm Wasser gelöst, langsam intravenös verabreicht. Leukocytenzahl vor d. Inject. 8150, „ 7 Std. nach „ 21400, „ 20 Std. „ „ wied. normal
21./22. 6.	400/1000	**2,25**	**0,54200**	**0,04620**	**0,12390**	Frisst nicht.
22./23. 6.	200/1000	**2,58**	**0,39300**	**0,01400**	0,00315	„ „
23./24. 6.	110/1000	**2,52**	0,34860	0,01400	0,00630	„ „
24./25. 6.	400/1000	**2,63**	0,39400	0,01435	0,00665	„ „
25./26. 6.	110/1000	1,79	0,33600	0,01470	0,00455	„ „
26./27. 6.	160/1000	1,62	0,36760	0,01470	0,00665	„ „
						Am 27. 6. werden 5 g Thymonucleinsäure, in 150 ccm Wasser gelöst, langsam intravenös verabreicht. Leukocytenzahl vor d. Inject. 7800, „ 7 Std. nach „ 15700, „ 20 Std. „ „ wied. normal
27./28. 6.	610/1000	**2,10**	**0,56280**	**0,03640**	**0,13580**	Nichts gefressen.
28./29. 6.	160/1000	**2,21**	**0,34920**	0,00840	**0,01610**	„ „
29./30. 6.	200/1000	**2,18**	0,37800	0,00805	0,01020	„ „
30. 6./1. 7.	120/1000	1,40	0,30870	0,00840	0,00560	„ „
						Am 1. 7. werden abermals 5 g Hefenucleinsäure, in 100 ccm Wasser gelöst, langsam intravenös verabreicht. Leukocytenzahl vor d. Inject. 8600, „ 6 Std. nach „ 26600, „ 20 Std. „ „ noch 17000
1./2. 7.	200/1000	1,06	0,43680	0,00560	0,08120	Frisst nichts.
2./3. 7.	270/1000	1,26	0,26460	0,00455	0,00770	„ „
3./4. 7.	130/1000	0,31	0,10080	0,00245	0,00910	„ „
						In der Nacht vom 3./4. 7. Exitus letalis.

Die Section ergab eine starke hämorrhagische Nephritis beider Nieren.

Von den oben angeführten Zahlen haben natürlich nur die nach den beiden ersten Einspritzungen Werth, die nach der 3. Injection sind ja deutlich durch die erkrankte Niere und den bevorstehenden Exitus entstellt.

Man kann allerdings auch gegen die beiden ersten Einspritzungen und ihre Resultate Bedenken haben, da die hämorrhagische Nephritis möglicherweise schon länger bestanden hatte. Um diesem Einwand zu



begegnen, habe ich weitere Untersuchungen an einem anderen Hund gemacht. Da dieser 2. Hund die ihm gebotene Kost zur Einstellung ins Stickstoffgleichgewicht nicht nahm, wurden die Untersuchungen im Hungerzustand vorgenommen. Die nach der Tödtung des Hundes vorgenommene Section bewies, dass die Nieren makroskopisch und mikroskopisch völlig intakt waren.

Tabelle 2. Dackel, Hungerzustand.

Datum	Urin	Gesammt-N	Allantoin-N	U-N	Basen-N	Bemerkungen
4./5. 7.	80/1000	1,40	0,27300	0,00280	0,00350	
5./6. 7.	70/1000	1,68	0,26770	0,00210	0,00280	
6./7. 7.	80/1000	1,43	0,24780	0,00280	0,00420	
7./8. 7.	100/1000	1,60	0,28560	0,00350	0,00385	
8./9. 7.	80/1000	1,90	0,30180	0,00350	0,00210	Am 9. 7. werden 5 g Hefenucleinsäure,
						in 100 ccm Wasser gelöst, langsam
9./10. 7.	210/1000	**2,77**	**0,52080**	**0,01365**	**0,08540**	intravenös verabreicht.
10./11. 7.	100/1000	**2,10**	**0,29400**	**0,00560**	**0,00595**	Leukocytenzahl vor d. Inject. 11400
11./12. 7.	90/1000	1,68	0,25410	0,00350	verloren	„ 7 Std. nach „ **34400**
						„ 20 Std. „ „ wied. fast norm.
12./13. 7.	90/1000	1,68	0,28560	0,00385	0,00315	Am 13. 7. werden 4 g Thymonuclein-
13./14. 7.	200/1000	**2,04**	**0,42420**	**0,01330**	**0,12600**	säure, in 120 ccm Wasser gelöst,
14./15. 7.	120/1000	1,40	0,24360	0,00420	0,00490	intravenös verabreicht.
15./16. 7	100/1000	1,29	0,24620	0,00280	0,00350	Leukocytenzahl vor d. Inject. 18600
16./17. 7.	90/1000	1,32	0,24810	0,00280	0,00315	„ 7 Std. nach „ **27000**
						„ 20 Std. „ „ wied. normal
17./18. 7.	110/1000	—	0,26880	0,00245	0,00280	Am 18. 7 wird der Hund getötet.

Die Section ergab völlig intakte Nieren. Im sofort fertig gestellten Gefrierschnitt liessen sich Krystalle in der Niere nicht nachweisen.

Um einen Vergleich anstellen zu können zwischen dem Verhalten des Hundes nach intravenöser und alimentärer Verabreichung der Nucleinsäure, stelle ich diesen beiden Tabellen noch eine solche eines Verfütterungsversuches gegenüber.

Tabelle 3. Dackel, Gewicht 5625 g. Täglich 1,55 g N.

Datum	Urin	Gesammt-N	Allantoin-N	U-N	Basen-N	Bemerkungen
21./22. 3.	290/1000	1,32	0,24750			
22./23. 3.	330/1000	1,26	0,22400			
23./24. 3.	300/1000	1,43	0,18380			
24./25. 3.	300/1000	1,18	0,16330			
25./26. 3.	390/1000	1,18	0,21000			
26./27. 3.	320/1000	1,26	0,18200	0,00350	0,00490	
27./28. 3.	340/1000	1,40	0,19500	0,00490	0,00560	
28./29. 3.	360/1000	1,40	0,18500	0,00455	0,00420	Vom 29.—31. 3.
29./30. 3.	410/1000	**1,76**	**0,42000**	**0,00840**	**0,00630**	5 g Thymonucleinsäure zur Nahrung
30./31. 3.	360/1000	**1,99**	**0,50400**	**0,00910**	**0,00700**	„ „ „ „
31.3./1.4.	400/1000	**1,82**	**0,40600**	**0,01050**	**0,00700**	„ „ „ „
1./2. 4.	360/1000	1,43	**0,31500**	0,00140	0,00420	
2./3. 4.	320/1000	1,32	0,27460	0,00630	0,00560	
3./4. 4.	380/1000	1,48	0,24040	0,00700	0,00630	



Was bei Betrachtung der vorliegenden Untersuchungen zuerst und ganz besonders auffällt, ist das Auftreten einer sehr starken Leukocytose. Nach allen 4 Injectionen stieg die Leukocytenzahl in ganz kurzer Zeit auf das 2—3 fache, um am folgenden Tag wieder fast normal zu sein. Die Leukocytose beruht fast nur auf einer Vermehrung der neutrophilen Leukocyten. Die chemotaktische Wirkung der Nucleinsäure ist schon lange bekannt und wird ja auch therapeutisch bei allerhand Krankheiten ausgenutzt. Die physiologische Bedeutung der entstehenden Leukocytose kann wohl darin gesehen werden, dass die Leukocyten den Transport der Nucleinsäure und ihrer Spaltproducte an die Stellen, wo der weitere Abbau statthat, übernehmen und auch selbst den Abbau durch ihre Fermente einleiten.

Da nun die Leukocytose in der gleichen Zeit wieder verschwindet, in der die Ausscheidung der eingeführten Substanz vor sich geht, muss man auch eine durch sie selbst erhöhte Harnsäure-, beim Thier eine erhöhte Allantoinausscheidung erwarten. Will man von einer wirklich quantitativen Umsetzung reden, so muss darum ein grösserer Allantoin-, Basen- und Harnsäurestickstoff gefunden werden, als rechnerisch erwartet wurde. Es ist ja die Vermehrung der Harnsäure nach starkem Leukocytenzerfall, wie wir ihn bei Leukämikern oder nach der Pneumoniekrise u. a. m. beobachten, eine längst bekannte Thatsache.

Gehen wir nun zur Berechnung der gefundenen Werthe, so sei zunächst bemerkt, dass zu derselben immer die Zahlen der auf die Injectionen folgenden 2 nächsten Tage, die stets deutlich erhöhte Werthe zeigen, verwendet wurden. Der Durchschnitt wurde stets aus denjenigen vorhergehenden Tagen genommen, die durch eine frühere Injection nicht mehr entstellt waren:

Tabelle I.

a) Hefenucleinsäure.

An All. in den 2 Tagen gef.	0,9350—0,6466	(2 × Durchschn.)	= 0,2884
„ Ū „ „ 2 „ „	0,0602—0,0064	(2 × „)	= 0,0538
„ Basen „ „ 2 „ „	0,1271—0,0100	(2 × „)	= 0,1171
		Insgesammt N-Ueberschuss	= 0,4593

5 g Hefenucleinsäure enthalten an Basen: 5 · 0,0815 = 0,4075 g N.

Hiervon kommen nur $^4/_5$ als analytisch auffindbarer N in Betracht, also 0,3260.

Also: Gefunden: 0,4593 g
Berechnet: 0,3260 g

Es wurden **0,1333** g mehr gefunden, also **40** pCt.

b) Thymonucleinsäure. Berechnung wie bei a.

Gefunden: 0,3574 g
Berechnet: 0,2666 g

Es wurden **0,0908** g mehr gefunden, also **34** pCt.

Tabelle II.

a) Hefenucleinsäure. Berechnung wie oben.

Gefunden: 0,36160 g
Berechnet: 0,32600 g

Es wurden **0,03560** g mehr gefunden, also **11** pCt.

b) Thymonucleinsäure. Berechnung wie oben.

Gefunden: 0,28270 g
Berechnet: 0,21320 g
Es wurden **0,0695** g mehr gefunden, also **32,6** pCt.

Tabelle III.

Verfütterungsversuch.

Gefunden: 0,8705 g
Berechnet: 0,8000 g
Es wurden **0,0705** g mehr gefunden, also **8,8** pCt.

Wie wir sehen, haben sämmtliche Einzelversuche ergeben, dass bei intravenöser Einverleibung von Nucleinsäure ein bedeutendes Mehr an Purin-N im Harn gefunden wird. Auch der Verfütterungsversuch hat ein solches Mehr von 8,8 pCt. ergeben. Es ist dies wohl auf die auch bei Nucleinsäureverfütterung entstehende Leukocytose zurückzuführen.

Dass nun allerdings die hohen Werthe bis zu 40 pCt. Mehrausscheidung lediglich durch die Leukocytose bedingt sein sollten, erscheint fraglich. Es wird vielleicht doch die intravenöse Injection als bis zu gewissem Grade schädlich empfunden. Dazu stimmt auch, dass der Gesammtstickstoff bei der Verfütterungsperiode fast quantitativ ausgeschieden wurde, während bei den Injectionen die Stickstoffausscheidung das Zwei- bis Sechsfache der zugeführten Menge betrug und man deshalb auf eine Stoffwechselstörung schliessen möchte. Allerdings ist zu bedenken, dass die injicirten Hunde z. Th. hungerten und deshalb wohl besonders anfällig und geneigt waren, viel N auszuscheiden.

Ferner hat es nach den vorliegenden Untersuchungen den Anschein, als ob die Hefenucleinsäure als schädlicher empfunden würde, als die Thymonucleinsäure. Einmal ist die Stickstoffausscheidung in beiden Fällen eine ungeheuer grosse und ferner macht sich beide Male, besonders aber in Tabelle I eine starke Neigung zu prolongirter vermehrter Allantoinausscheidung bemerkbar, während nach Thymonucleinsäure die Werthe schon am 2. und 3. Tage wieder normal wurden. Zu gleicher Zeit muss die in Tabelle I nach Hefenucleinsäure auftretende starke und lange anhaltende erhöhte Harnsäureausscheidung auffallen, so dass man direct an eine Alteration des urikolytischen Fermentes denken möchte. Ein ähnliches Resultat zeitigte auch ein anderer hier nicht mit aufgeführter, weil theilweise missglückter Versuch mit Hefenucleinsäure, bei dem ebenfalls eine protrahirte Allantoin- und Harnsäureausscheidung unverkennbar war, während die Purinbasenausscheidung nicht verändert zu sein schien[1]).

1) Eine stärkere toxische Wirkung der Nucleinsäuren möchte ich nach vorliegenden Untersuchungen nicht annehmen. Wohl ging der 1. Hund an einer hämorrhagischen Nephritis zu Grunde, er war aber vorher bereits so ungeheuer vielen schädlichen Einflüssen ausgesetzt gewesen, dass ich die Nephritis nicht auf Conto der Injectionen setzen möchte. Irgend welche schwereren Erscheinungen bot der Hund nach der Injection nicht. Auch der tadellos normale Befund der Nieren bei dem 2. Hund lässt es als unwahrscheinlich gelten, dass die Injectionen, wenigstens sie allein, für obige Erkrankung verantwortlich zu machen sind.



Die Vertheilung des Purinstickstoffs auf Allantoin, Harnsäure und Basen war nicht von den üblichen Resultaten abweichend. Die Hauptmenge fiel auf das Allantoin, eine ganz geringe auf Harnsäure. Die relativ hohen Werthe für Basenstickstoff erklären sich natürlich dadurch, dass von der Nucleinsäure ein Theil mit in den Harn unzersetzt überging. Dieser Theil wurde dann durch das Kochen mit 3proc. H_2SO_4 vor der Basenbestimmung weiter zerlegt und so als Basenstickstoff mit gefunden.

Auffallend waren mir die hohen Allantoinwerthe, die ich bei 3 der verwendeten Hunde verzeichnete; sie bewegten sich durchschnittlich zwischen 0,25 und 0,3, während der 4. einen Werth an der oberen Grenze der sonst in der Literatur aufgeführten Zahlen hatte. Dass es sich thatsächlich um Allantoin handelte, ging daraus hervor, dass die durch Zersetzung des Quecksilberniederschlages mit H_2S, durch Auskrystallisirung und Reinigung mit H_2O_2 gewonnene Substanz einen zwischen 230° und 235° liegenden Schmelzpunkt hatte. Es scheinen also doch in der Allantoinausscheidung beträchtliche Schwankungen und individuelle Verschiedenheiten bei den einzelnen Thieren vorzukommen.

B. Xanthin- und Guaninversuch.

Versuch II.

Hund Fox, erhält täglich 15 g Pferdefleisch, 20 g Stärke, 35 g Fett, 30 g Zucker = 2,0 g N. Er befindet sich im Stickstoffgleichgewicht.

Versuchstage	Urin	Gesammt-N	Allantoin-N	$\bar{U}$-N	Basen-N	Bemerkungen
1.	310/1000	1,18	0,32480	0,00700	0,00910	
2.	120/1000	1,40	0,33080	0,00420	0,00350	
3.	200/1000	1,60	0,31080	0,00525	0,00245	
4.	290/1000	1,68	0,32120	0,00490	0,00630	
5.	240/1000	1,48	0,26880	0,00420	0,00490	
6.	110/1000	1,46	0,29820	0,00270	0,00350	
7.	180/1000	1,40	0,28560	0,00490	0,00525	
8.	200/1000	1,40	0,28770	0,00700	0,00635	Am 8. Versuchstag Abends werden dem Hund 0,5 g Xanthin in 1,5 g Piperazin u. 40 ccm Wasser gelöst intravenös verabreicht. Der Hund bricht nach der Injection sehr heftig, es gehen ca. 20 ccm Urin verloren. Leukocytenzahl vor d. Inject. 8950 „ nach d. „ **18000**
9.	260/1000	**1,81**	**0,35740**	**0,01295**	0,00365	„ am and. Morg. fast normal
10.	230/1000	1,11	**0,42810**	0,00175	0,00315	
11.	200/1000	1,68	**0,34860**	0,00315	0,00245	
12.	280/1000	1,46	0,28140	0,00525	0,00245	
13.	190/1000	1,37	0,31920	verloren	0,00140	Neues Pferdefleisch
14.	200/1000	1,54	0,34020	0,00420	0,00350	
15.	200/1000	1,48	0,32340	0,00490	0,00420	
16.	220/1000	1,60	0,32340	0,00315	0,00630	
17.	400/1000	1,71	0,33180	0,00280	0,00420	
18.	220/1000	1,40	0,30100	0,00560	0,00560	
19.	280/1000	1,73	0,32760	0,00490	0,00420	
20.	260/1000	1,68	0,32970	0,00245	0,00490	

Versuchs-tage	Urin	Gesammt-N	Allantoin-N	$\overline{U}$-N	Basen-N	Bemerkungen
21.	360/1000	1,76	0,29400	0,00490	8,00630	Am 21. Versuchstag werden dem Hund 0,5 g Guanin langsam intravenös verabreicht, gelöst in 5 ccm n-NaOH
22.	520/1000	**2,21**	**0,48720**	**0,00525**	**0,01050**	u. bis zu 100 ccm mit Aq. dest. verdünnt.
23.	410/1000	**1,99**	**0,38220**	**0,00630**	0,00315	Nach d. Inject. Wohlbefinden.
24.	280/1000	**1,96**	0,34440	0,00420	0,00595	Leukocytenzahl vor d. Inject. 7400
25.	390/1000	1,51	0,2[illegible]500	0,00175	0,00420	„ 7 Std. nach d. „ **18000**
26.	200/1000	1,68	0,32310	0,00140	0,00490	„ 20 „ „ d. „ fast norm.

Zunächst einige Worte über die Injectionsmethode. Die Xanthininjection wurde in folgender Weise vorgenommen: 0,5 g Xanthin, das uns von der Firma Bayer u. Co. in dankenswerther Weise zur Verfügung gestellt wurde und das wir über das salpetersaure Salz noch einmal einer chemischen Reinigung unterzogen hatten, wurden in 40 ccm Wasser, das 1,5 g Piperazin enthielt, gelöst und darauf mit der Recordspritze in die Ohrvene injicirt. Der Hund fühlte sich nach der Injection äusserst unbehaglich, taumelte ähnlich einem Betrunkenen und erbrach zu wiederholten Malen etwas Schleim und Galle. In der Annahme, dass die Lösung eine zu concentrirte, zu stark alkalische gewesen sei, wurde das Guanin, das in n-NaOH gelöst war, durch Auffüllen der Lösung bis auf 100 ccm mit Aq. dest. verdünnt. Dann liess man die Lösung durch einen mit Schlauch und Nadel verbundenen Trichter ganz langsam in die Vene einlaufen und spülte mit etwas physiologischer Kochsalzlösung nach. Bei dieser Applicationsweise traten in dem Befinden des Hundes nicht die geringsten Störungen auf. Es wurde bei allen anderen, auch bei den Nucleinsäureversuchen, diese langsame Art der Verabreichung angewandt und die Hunde vertrugen alle diese Injectionen ohne die leisesten Störungen. Ich glaube, dass man auch dem Menschen die Purinbasen, vorausgesetzt natürlich, dass man sie **chemisch rein** hat, ohne Schaden für seine Gesundheit einverleiben kann, wenn man nur genügend langsam und mit ausreichender Verdünnung der Substanzen arbeitet. Uebrigens liegen bereits einschlägige Untersuchungen vor. Levinthal[1]) hat in Piperazin gelöstes Xanthin (ungereinigtes Präparat) sich selbst in die Armvene injicirt. Er konnte aus den im Urin erhaltenen Werthen an Harnsäure und Purinbasen 89 pCt. als wieder gewonnen berechnen. Auf eine etwaige Leukocytose ist nicht geachtet. Er bekam aber zwei Tage hernach einen Schmerzanfall im rechten Knie und es stellte sich ferner eine Thrombose der Injectionsvene in ziemlicher Ausdehnung ein. Wie weit die Verunreinigung des Präparates oder die Injection überhaupt die Schuld trägt, lässt sich nicht angeben. Jedenfalls mahnen derartige Vorkommnisse zur Vorsicht bei Anstellung derartiger Versuche am Menschen. Es wäre sicherlich zu wünschen, dass die Purinkörper in einer neutralen wässerigen Lösung injicirt werden könnten. Vielleicht können die Formaldehydverbindungen der Harnsäure

1) W. Levinthal, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1912. Bd. 77. S. 259.



und der Purinbasen besser benutzt werden. Einzelne Versuche mit ihnen am Thier liegen bereits vor [siehe bei Schittenhelm[1])].

Auch nach Injection der Basen wurde, wie in der Tabelle angeführt, eine deutliche Leukocytose (auf circa das Doppelte bis Dreifache) gefunden, die am nächsten Tage wieder fast völlig geschwunden war. Man müsste also auch in diesem Falle erwarten, dass die Basenstickstoffwerthe höher waren, als sie rechnerisch erwartet wurden. Ich lasse die Berechnung sofort folgen:

a) Xanthinversuch (Berechnung in der üblichen Weise).

1 g Xanthin enthält 0,3685 g N, der als solcher für die Berechnung in Betracht kommt[2]).

Gefunden: 0,2316 g
Berechnet: 0,1848 g

Es wurden **0,0468** g mehr gefunden, also **25,3** pCt.

b) Guaninversuch.

1 g Guanin enthält 0,4636 g N; davon kommen aber nur $^4/_5$ für die Berechnung in Betracht, also 0,3709.

Gefunden: 0,2357 g
Berechnet: 0,1855 g

Es wurden **0,0502** g mehr gefunden, also **27** pCt.

Der Gesammtstickstoff stieg nach Xanthin um fast das Dreifache des erwarteten Werthes; nach der Guanininjection, zeigte sich eine deutlich protrahirte Steigerung der Stickstoffausscheidung, so dass schliesslich fast die 6fache Menge an Gesammt-N von der berechneten Dosis ausgeschieden war. Es liegt also in beiden Fällen offenbar auch wieder eine Alteration des Stoffwechsels vor.

Die Vertheilung des gefundenen Purinstickstoffs war die folgende: Bei dem Xanthinversuch wurden 96,5 pCt. als Allantoin ausgeschieden, die fehlenden 3,5 pCt. fallen auf Harnsäure und Purinbasen. Nur scheinbar ist in unserer Tabelle die Harnsäure allein vermehrt und eine Steigerung der Purinbasenausscheidung nicht vorhanden. Es wurde nämlich bei der Harnsäurebestimmung unterlassen, nach völligem Eindampfen des Endfiltrates mit Schwefelsäure aufzuschwemmen, wie Horbaczewski es angiebt, und auf diese Weise das Xanthin, das hier ja hauptsächlich in Betracht kam, als Harnsäure mitbestimmt. Bei dem Guaninversuch kamen auf Allantoin 96,1 pCt., auf Purinbasen 2,4 pCt. und auf Harnsäure 1,5 pCt. Man kann die bei intravenöser Nucleinsäureinjection erhaltenen Procente (sie würden sich für die erste Hefenucleinsäureinjection beispielsweise folgendermaassen gestalten: Allantoin 63,9 pCt., Purinbasen 26,5 pCt., Harnsäure 9,6 pCt.) mit den eben angeführten Resultaten nicht vergleichen, da ja ein Theil der Nuclein-

1) Schittenhelm, Münchener med. Wochenschr. 1912.

2) Es wurde in diesem Versuch das Xanthin erst Abends verabfolgt. Die Folge davon war, dass auch am 3. Tage noch eine Mehrausscheidung von Allantoin statthatte. Dementsprechend wurden bei der Berechnung in diesem Falle die drei folgenden Tage berücksichtigt.



säure unabgebaut in den Harn übergeht und dann fälschlicherweise als Purinbasen mitbestimmt wird.

Es wäre nun noch die Frage zu erörtern, ob zwischen der Stärke der Mehrausscheidung und dem Grade der Leukocytose ein Parallelismus besteht. Ich glaube nicht, dass man mit einem solchen rechnen darf. Denn die bei der Injection hervorgerufene Stoffwechselstörung dürfte mit einem stärkeren Zellkernzerfall einhergehen und man muss deshalb in verschieden starker Weise die Basenausscheiduug beeinflussen. Ferner bestehen sicher auch Differenzen in der Widerstandsfähigkeit der einzelnen Thiere gegen die eingeführten Substanzen. Ich möchte den Grad der Leukocytose nicht als einen Maassstab für die Giftigkeit der Injectionsflüssigkeit angesehen wissen; sie ist doch zu sehr abhängig von der Individualität des Versuchsthieres und ferner auch von der Zeit der Nahrungsaufnahme. Die Leukocytose ist aber insofern ausserordentlich wichtig, als sie die bei intravenöser Verabreichung gewonnenen Resultate entstellen muss, so dass eine quantitative Ausscheidung durch den Zerfall der Zellkerne bei dem schnellen Abklingen der Leukocytenvermehrung und der daraus resultirenden Harnsäure vorgetäuscht werden kann.

C. Harnsäureversuch.

Als Vergleichsversuch sei hier noch ein solcher von intravenöser Harnsäureinjection angereiht.

Versuch III.

Dackel. Täglich 11,3 g Pferdefleisch, 20 g Stärke, 25 g Zucker, 35 g Fett = 1,55 g Stickstoff.

Die Stickstoffausscheidung ist bei ihm sehr unregelmässig.

Versuchstag	Urin	Gesammt-N	Allantoïn-N	Ū-N	Basen-N	Bemerkungen
1.	210/1000	1,60	0,32130	0,00315	0,00340	
2.	280/1000	2,01	0,37591	0,00420	0,00630	
3.	200/1000	1,88	0,31266	0,00105	0,00630	
4.	210/1000	1,70	0,37333	0,00250	0,00350	
5.	210/1000	1,76	0,34860	0,00560	0,00630	Am 5. Versuchstag werden 0,5 g Ū in Piperazin gelöst (1 g Piperazin auf 20 ccm Wasser) in die Ohrvene injicirt. Kein Erbrechen. Leukocytenzahl vor d. Inj. 12000 „ 7 Std. nach „ „ **18000**
6.	230/1000	1,43	**0,50190**	**0,02590**	0,00490	„ 20 „ „ „ „ normal.
7.	90/1000	1,65	0,37380	0,00280	0,00420	Frisst am Injectionstage nur die Hälfte.
8.	40/1000	**2,24**	0,35280	0,00750	0,00700	Frisst nichts.
9.	110/1000	**2,58**	0,37500	0,00350	0,00630	„ „

Wir sehen also auch in dem vorliegenden Falle unter mässiger Leukocytose (sie ist etwas geringer als die bei den früheren Injectionen eintretende) eine Mehrausscheidung von Allantoin- und Harn-

säure-N. Aus den 0,5 g Harnsäure berechnen sich 0,1667 g N, zum Vorschein kamen am ersten Tage nach der Injection 0,1765 g, also ein Plus von 0,0098 g resp. von ca. 6 pCt. Der Gesammtstickstoff zeigt eher eine Verminderung, steigt erst am 3. und 4. Tage energisch an. Das Befinden des Hundes war deutlich gestört; er lag träge in seinem Käfig und konnte nicht mehr zum Fressen gebracht werden. Die Allantoinausscheidung bleibt dabei auch permanent etwas erhöht gegenüber dem Durchschnittswerth der Vorperiode (0,3478 g), so dass man wieder an eine stärkere Stoffwechselstörung denken muss. Rechnet man zu dem gefundenen N des ersten Tages noch den Ueberschuss des Allantoin-N der nächsten 3 Tage, so kommt man auf eine Mehrausscheidung von 30 pCt. Es ist also diese selbst bei einer einfachen Harnsäureinjection auftretende Stoffwechselstörung ein weiteres Moment, das neben dem Auftreten der Leukocytose die Beurtheilung der nach intravenösen Injectionen gewonnenen Resultate sehr erschwert.

Es schien schliesslich noch von Interesse zu sein, ob nicht das Piperazin, das zur Lösung der Basen verwandt wurde, auch für sich bereits einen Einfluss ausübt auf die Entstehung einer Leukocytose, oder ob eine Stoffwechselstörung schon durch dieses allein hervorgerufen werden könnte. Es wurde zu diesem Zwecke auch noch einem im Stoffwechselgleichgewicht stehenden Hunde intravenös Piperazin verabfolgt.

Versuch IV.

Hund, Fox, erhält täglich Stärke, Fett, Zucker. Rüben, Pferdefleisch āā 10 g = 1,34 N.

Datum	Urin	Gesammt-N	Allantoin-N	Ū-N	Basen-N	Bemerkungen
24./25. 7.	190/1000	1,62	0,30150	0,00455	0,00490	
25./26. 7.	240/1000	1,65	0,27720	0,00490	0,00560	
26./27. 7.	310/1000	1,68	0,29820	0,00420	0,00630	
27./28. 7.	340/1000	1,74	0,31920	0,00420	0,00700	
28./29. 7.	200/1000	1,78	0,31710	0,00315	0,00560	Am 29. 7. werden dem Hund ¾ g Piperazin, in 30 ccm Wasser gelöst, in die Ohrvene injicirt.
29./30. 7.	210/1000	**2,55**	**0,32340**	0,00420	0,00735	Leukocytenzahl vor d. Inject. 10700
30./31. 7.	280/1000	**2,10**	0,27720	0,00560	0,00840	„ 5 Std. nach „ „ **14000**
31. 7./1. 8.	270/1000	1,65	0,35280	0,00455	0,00755	„ 20 „ „ „ „ normal.
1./2. 8.	250/1000	1,68	0,36540	0,00455	0,00700	Am 2. 8. werden 0,5 g einer Formalinharnsäure, in 40 ccm Wasser gelöst, dem Hunde intravenös verabfolgt. Leukocytenzahl vor d. Inject. 12300 „ 5 Std. nach „ „ **14000** „ 20 „ „ „ „ normal.
2./3. 8.	410/1000	**2,04**	**0,45120**	**0,01050**	0,00755	Gefunden: 0,1275 g
3./4. 8.	280/1000	1,98	0,31080	0,00490	0,00420	Berechnet: 0,1233 g
4./5. 8.	200/1000	1,96	0,34440	0,00280	verloren	Es wurden 0,0042 g mehr gefunden,
5./6. 8.	210/1000	1,90	0,31500	0,00560	0,00490	also 3,6 pCt.*)

*) Näheres über diese Formalinharnsäureinjection bei Schittenhelm, Münchener med. Wochenschr. 1912. No. 44.



Wie aus der vorstehenden Tabelle zu ersehen, trat auch nach der intravenösen Verabreichung einer Piperazinlösung eine leichte Leukocytenvermehrung auf, die allerdings weit geringer war, als die vorher beobachteten Leukocytosen[1]). Eine recht deutliche Allantoinvermehrung trat nicht ein; immerhin ist der Allantoinwerth und auch der Basenwerth am Tage nach der Injection höher, als er an irgend einem Tage der Vorperiode war. Dagegen trat eine starke Steigerung in der Ausscheidung des Gesammtstickstoffes ein. Eine Folge von dieser dürfte dann die am 3. und 4. Tage post injectionem auftretende Vermehrung des Allantoins sein; auch die dauernd erhöhten Werthe für die Purinbasen müssen wohl darauf bezogen werden. Während also nach Piperazininjection eine Stoffwechselstörung ganz deutlich wird, tritt eine erhebliche Leukocytose nicht ein. Diese tritt nur auf, wenn man zugleich mit dem Piperazin die Purinkörper injicirt. Auch dies kann wieder als Beweis dafür angesehen werden, dass die Leukocytose den Zweck hat, die Purinkörper entweder zum Orte des Abbaues zu transportiren oder sie zum Aufbau eigener Substanz zu verwenden. Es wäre natürlich zu begrüssen, wenn es gelänge, eine Substanz zu finden, die keine solche Stoffwechselstörung, verbunden mit starkem Eiweisszerfall hervorriefe, wie das Piperazin. Vielleicht könnten dann auch intravenöse Injectionen etwas einwandfreiere Resultate ergeben, als dies unter den zur Zeit bestehenden Verhältnissen möglich ist.

1) Freilich war auch die Menge der einverleibten Substanz eine sehr kleine.



XXV.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Univ.-Klinik Erlangen (Prof. Dr. Schittenhelm).

Ueber den Nucleinstoffwechsel unter dem Einflusse des Atophans.

Von

Alfred Schittenhelm und **Robert Ullmann.**

Die Einführung des Atophans in die Therapie der Gicht hat zu einer grossen Anzahl von Arbeiten Veranlassung gegeben, welche die hochinteressante Wirkung des Atophans auf den Nucleinstoffwechsel zum Gegenstand haben. Die Untersuchungen griffen sehr rasch über die Aufklärung der Wirkungsweise des Atophans hinaus und beschäftigten sich mit wichtigen theoretischen Fragen über die Bildung und Zerstörung der Harnsäure im menschlichen Organismus. In der That schien zunächst die auf die Verabreichung von Atophan gefundene intensive Steigerung der Harnsäureausfuhr besonders geeignet, gerade die noch strittige Frage der Harnsäurezerstörung im menschlichen Organismus zur Lösung zu bringen. Besonders die Heranziehung der intravenösen Einverleibung von Harnsäure schien eine schnelle Entscheidung dahin zu geben, dass im menschlichen Organismus eine Harnsäurezerstörung nicht statt hat, indem unter gleichzeitiger Verabreichung von Atophan die injicirte Harnsäure in einzelnen Fällen quantitativ zum Vorschein kam. Man sagte sich, dass da, wo verabreichte Harnsäure (ohne Atophan) nicht wieder gefunden wird, eine Retention derselben vorliegt und dass das Atophan, die Harnsäure mobilisirend, auf die Niere derartig einwirkt, dass sie nunmehr glatt ausgeschieden werden kann (Weintraud).

Die späteren ausgedehnteren Untersuchungen, welche neben den intravenösen Harnsäureinjectionen auch die Verfütterung von Nucleinsäure (E. Frank und Przedborski, E. Frank und E. Bauch) und Injectionen von Hypoxanthin (Dohrn) zum Gegenstand hatten, legten bald nahe, dass diese einfache Deutung der Atophanwirkung nicht genügt.

Bei der Verfütterung von Nucleinsäure lässt sich jetzt auf Grund der Resultate der verschiedensten Autoren (Pollak, Brugsch und Schittenhelm, F. Frank und A. Schittenhelm, E. Frank und E. Bauch, E. Frank und Przedborski und Andere), denen noch die älteren Untersuchungen von Kaufmann und Mohr, Burian und Schur beizufügen wären, sagen, dass die Ausscheidung der in der Nucleinsäure verfütterten Purinbasen, soweit man sie an der Bestimmung



des Harnstoffes, der Harnsäure und der Purinbasen des Urins verfolgen kann, bei den einzelnen Menschen ausserordentlichen Schwankungen unterworfen ist, jedenfalls aber gelingt es nie, auch nur annähernd eine quantitative Ausscheidung zu erweisen. Vielmehr ist das Resultat zumeist ein derartiges, dass die in der Purinkörperfraction wiedererhaltene Menge unter 50 pCt. der verfütterten beträgt, ja dass sogar nur 30 pCt., 20 pCt. und noch weniger zum Vorschein kommen.

Man hat versucht, zur Erklärung des Deficits eine Insufficienz der Resorption im Darmcanal heranzuziehen und namentlich Sivén ist für diese Auffassung kürzlich in schärfster Weise eingetreten. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, dass die Verhältnisse nicht so einfach sind. Dafür sprechen verschiedene schwerwiegende Gründe. Zunächst müsste man einen grundlegenden Unterschied der Resorptionsverhältnisse im Darm bei Mensch und Thier für die Nucleinsäure annehmen. Bei Letzterem ist von Schittenhelm für den Hund, das Schwein und das Kaninchen absolut sicher erwiesen, dass die verfütterte Nucleinsäure quantitativ resorbirt und die darin enthaltenen Purinbasen quantitativ in kürzester Zeit in der Allantoin- und Purinkörperfraction des Urins wieder erscheinen. Die neueren Untersuchungen von Frommherz am Hunde führten zu einer vollen Bestätigung. Wir haben bis jetzt nicht den geringsten Anhaltspunkt dafür, dass Unterschiede in der Resorption zwischen Mensch und Thier bestehen. Anderseits ergeben sich sichere Anhaltspunkte dafür, dass auch die Annahme einer schlechten Resorption keineswegs das Deficit erklären würde.

Einmal gelingt es nicht, wie namentlich Versuche von F. Frank und A. Schittenhelm zeigten, eine entsprechende Mehrausscheidung von Stickstoff etc. in den Faeces der Nucleinsäureperioden beim Menschen zu finden. Einige von uns selbst darauf unternommene Versuche, welche später ausführlich mitgetheilt werden sollen[1]), führen wiederum zu demselben Resultat. Es gelang in keinem Fall, das Deficit durch die Analyse der Faeces in diesen aufzufinden. Selbst wenn bakterielle Zersetzungen im Darmkanal thatsächlich eine Rolle spielen würden, müssten doch der Stickstoff, die Phosphorsäure etc. gefunden werden.

Die Versuche mit Atophan brachten weiteres Material dafür, dass in der That eine erhebliche Störung der Resorption nicht vorliegen kann. Schon E. Frank und Przedborski wiesen auf Grund ihrer eingehenden und interessanten Studien nach, dass es gelingt, bei ein und derselben Person, je nachdem sie unter Atophaneinwirkung steht oder nicht, ganz verschieden grosse Harnsäuremengen zu erzielen. Sie betonen bereits, dass durch diese Beobachtungen der Gedanke, es werde überhaupt nur soviel harnsäurebildendes Material resorbirt, wie die Harnsäurevermehrung im Urin anzeigt, sich nicht aufrecht erhalten lässt.

Die folgenden Untersuchungen bringen weiteres Material, welches mit den Beobachtungen von E. Frank und Przedborski im besten Einklang steht.

Es unterliegt demnach keinem Zweifel, dass, trotz weitgehender

1) Die Versuche werden als Dissertation von R. Ullmann erscheinen.



Resorption der Nucleinsäure im Darmkanal, eine Eliminirung derselben in der Purinbasenfraction in den meisten Fällen, wie auch Frank und Przedborski betonen, nur bis zu höchstens einem Drittel verfolgt werden kann. Das Problem, eine Erklärung für das Deficit zu finden, hat natürlich bei sämmtlichen Autoren eine grosse Rolle gespielt. Abgesehen von den bereits erwähnten unhaltbaren Theorien über mögliche Verluste im Darmkanal müssen wir kurz einige andere Erklärungen erwähnen.

Schon Wiechowski erörterte die Möglichkeit, dass die Purincomponente der Nucleinsäure beim Menschen vielleicht nicht über die Harnsäurestufe abgebaut werde. E. Frank hat neuerdings diesen Gedanken weiter ausgebaut. Er meint, der Purinring könne auch direct zerschlagen werden, sei es vor, sei es nach der Lösung aus dem Verband mit der Kohlehydratgruppe und Phosphorsäure. Damit würde die Oxydation zur Harnsäure nur einen von zwei oder mehreren beschreitbaren Wegen darstellen. Durch seine Versuche hält er es für erwiesen, dass „der Verlust, der bei Einführung complicirterer und einfacherer Vorstufen (Nucleinsäure, Hypoxanthin) entsteht, ein scheinbarer ist; er klärt sich dahin auf, dass eben nicht jedes Purinmolecül im Stoffwechsel zu Harnsäure werden muss, sondern auf einem directeren Wege abgebaut werden kann. An die Stelle des fallen zu lassenden Begriffes der Harnsäurezerstörung im Körper muss der der Purinzerstörung treten." Das Atophan wirkt nach E. Frank so, dass der Abbau der Nucleine einseitig in der Richtung nach der Harnsäure hin gedrängt wird.

Die neue Theorie von Frank ist eine Hypothese, welche durchaus discutabel ist, zu deren Stütze aber die entscheidenden Beweise fehlen. Frank sucht diese im Wesentlichen auf indirectem Wege, indem er glaubt, den früheren Anschauungen ihre Stützen entziehen zu müssen. Er führt gegen die Annahme der Unterdrückung einer hypothetischen Urikolyse durch das Atophan vor Allem die in Folgendem erörterten Gründe an.

Einmal weist er darauf hin, dass die günstige Wirkung des Atophans auf den acuten Gichtanfall nicht recht verständlich wäre, wenn durch das Mittel eine Harnsäurestauung hervorgerufen würde, zumal wir von anderen harnsäurevermehrenden Ereignissen (z. B. Autolyse eines pneumonischen Exsudats, reichliche Nucleinzufuhr) wissen, dass sie geradezu Gichtanfälle provociren können, während von einem Gichtanfall unmittelbar nach Atophan noch von keiner Seite etwas gemeldet wurde. Die Hinfälligkeit des letzten Satzes geht aus der folgenden Beobachtung hervor:

Versuch I.

Acute Gicht.

Patient B. Aus der Krankengeschichte: Patient ist 52 Jahre alt; er kam im Gichtanfall am 20. 5. 1912 ins Krankenhaus. Schmerzen bestanden seit 3 Wochen. Typischer Sitz in den beiden Grosszehengelenken und im Fussgelenk. Schwellung, Röthung und Schmerzen daselbst. Patient hatte früher nie einen Anfall gehabt. Familienanamnese betreffs Gicht positiv; Vater war Gichtiker; starb 55 Jahre alt.



Periode mit Atophan.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harn-säure g	Basen-N g	Ge-sammt-N g	Körper-gewicht kg	Bemerkungen und Therapie
21./22. 5.	1000	**0,833**	0,0217	7,840	77,8	Pat. war auf purinfreier Kost seit 20. 5. 12. Ab 21. 5. bekommt er täglich 3×0,5 Atophan.
22./23. 5.	1000	**0,4192**	0,0183	6,020	—	Locale Therapie: Alkoholverbände.
23./24. 5.	800	**0,3849**	0,0162	5,936	—	Durchschnitt d. Harnsäurewerthe
24./25. 5.	1000	**0,3290**	0,0105	6,132	—	von 5 Tagen: **0,4695**.
25./26. 5.	1000	**0,3805**	0,0098	6,188	—	Schmerzen und Röthung an beiden Gelenken gehen zurück.
26./27. 5.	1800	0,2983	0,0011	6,4008	—	Durchschnitt d. Harnsäurewerthe
27./28. 5.	1200	0,2832	0,0084	6,4512	—	von 2 Tagen: **0,2908**.

29. 5. **Rückfall**, starke Schmerzen in den oben genannten Gelenken mit Röthung, Schwellung etc. Patient bekommt täglich 6×0,5 Atophan.

31. 5. Patient hat noch Schmerzen.

3. 6. Patient schmerzfrei. Leichte Röthung noch vorhanden.

5. 6. Patient schmerzfrei entlassen. Bewegung im Gelenk ungestört. Körpergewicht 80,2 kg.

Der Patient stand vom ersten Tage seines Krankenhausaufenthaltes an unter Atophanmedication, weshalb eine Vorperiode in dem Versuch fehlt. Die Tabelle zeigt aber klar die typische Atophanwirkung in der ausserordentlich gesteigerten Harnsäureausfuhr, welche allmählich abklingt und am 6. und 7. Tag in niedrige Werthe übergeht. Trotz weiterdauernder Atophanzufuhr bekam der Kranke am 8. Tag der Atophanverabreichung einen **typischen, acuten Gichtanfall,** der erst am 5. Tag wieder abgeklungen war. Es liegt also hier die erste Beobachtung dafür vor, dass während der Atophanverabreichung, vielleicht auch durch dieselbe ein acuter Gichtanfall entstand.

Als zweiten Grund führt E. Frank für seine Theorie an, dass nach 3tägigen starken Atophangaben vorher im Blut nachgewiesene Harnsäure daraus verschwunden war. „Bei Hemmung einer etwaigen Harnsäureoxydation wäre das natürlich nicht möglich gewesen." Wir können dagegen sofort geltend machen, dass der Gichtanfall während der Atophanperiode zweifellos nicht erfolgt wäre bei absoluter Entfernung der Bluthamsäure. Uebrigens ist durch die Untersuchungen von Retzlaff und Dohrn gezeigt worden, dass zur Zeit der Atophandarreichung bei Gesunden eine, wenn auch geringe Urikämie eintritt. Brugsch erwähnt ferner, es sei ihm nicht gelungen, festzustellen, dass beim Gichtiker unter dem Einfluss des Atophans die Harnsäure aus dem Blut verschwindet. Uebrigens scheinen uns die Methoden der Harnsäurebestimmungen im Blut bisher nicht so auf der Höhe gewesen zu sein, dass man daraufhin nach der einen oder anderen Richtung hin sichere Schlüsse ziehen kann. Man findet zuweilen mit den bisher üblichen Methoden selbst bei ausgesprochenen Gichtkranken keine Harnsäure im Blut.



Sein dritter Grund ist die von Umber, ihm und Anderen gemachte Feststellung, dass subcutan oder intravenös injicirte Harnsäure, die für gewöhnlich im Lauf der nächsten Tage zum grossen Theil wieder im Harn erscheint, unter dem Einfluss des Atophans sogar schon in 24 Stunden ohne jeden Verlust ausgeschieden wird. An der Richtigkeit dieser Thatsache kann nicht gezweifelt werden; dagegen scheint es fraglich, ob sie als vollgültiger Beweis gegen eine im Organismus stattfindende Urikolyse herangezogen werden kann. Die plötzliche Ueberschwemmung mit so grossen Mengen Harnsäure auf parenteralem Wege ist, worauf von Schittenhelm schon mehrfach hingewiesen wurde, ein aphysiologischer Eingriff, der erhebliche Störungen des Stoffwechsels zur Folge haben kann (Schittenhelm und Seisser). In einer soeben im Laboratorium der hiesigen Klinik fertiggestellten Arbeit zeigt Ewald, dass sowohl die parenterale Zufuhr von Nucleinsäure, was ja schon bekannt ist, wie von in Piperazin gelösten Purinkörpern beim Hund stets zu einer mehr oder weniger hochgradigen Leukocytose führt und dass es darnach nicht nur zu einer das verlangte Maass übersteigenden Ausscheidung von Allantoin und Purinkörpern im Urin kommt, sondern auch zu einer erheblichen Steigerung der Stickstoffausfuhr. Darnach ist es zweifellos geboten, bei dieser Versuchsanordnung grosse Vorsicht in Bezug auf die aus den Resultaten gezogenen Schlüsse walten zu lassen. Wir können nochmals betonen, dass wir die Frank'schen Anschauungen für einen recht interessanten Erklärungsversuch halten; doch scheinen uns die bisher vorliegenden Thatsachen über die Physiologie des Nucleinstoffwechsels beim Menschen bislang keine Stützen dafür abzugeben.

Aehnlich geht es auch mit einer kürzlich von Dohrn aufgestellten Theorie; er hält die Annahme für nicht gewagt, dass beim Gichtkranken bereits im Molecül der Nucleinsäure die Base in Folge gestörten Stoffwechsels zur Harnsäure oxydirt werden kann, ohne abgespalten zu werden. Dadurch gelangen Substanzen in die Blutbahn, welche organisch gebundene Harnsäure enthalten, die durch die Niere nicht ausscheidbar sind. Dieser hypothetische Körper (ein Nucleosid oder ein „Oxynucleotid"), der demnach Harnsäure in organischer Bindung enthalten soll, ist bisher nirgends aufgefunden worden; specielle von Schittenhelm und Wiener in jüngster Zeit darauf unternommene Versuche, eine derartige Substanz durch Einwirkung von Fermenten auf Nucleinsäure und Guanosin zu gewinnen, verliefen völlig resultatlos, immer wurde die Harnsäure abgespalten. Andererseits gelang es ihnen zwar, aus menschlichen Organen kleine Mengen Harnsäure zu isoliren, es liess sich aber niemals darin gebundene Harnsäure nachweisen.

Die Atophanwirkung sieht Dohrn darin, dass durch das Mittel eine vorübergehend vermehrte Zersetzung von harnsäurebildenden Substanzen im Organismus stattfindet. Er kommt danach zu ähnlichen Schlüssen, wie sie bereits Starkenstein zog, der auf Grund seiner Untersuchungen sich dafür aussprach, dass unter dem Einfluss des Atophans die zum Zerfall bestimmten Nucleoproteide rascher

zum Abbau gebracht werden und auf diese Weise eine vermehrte Bildung der endogenen Harnsäure bedingen, die dann später durch ein Herabsinken der Harnsäureausscheidung unter die Norm wieder ausgeglichen wird.

Brugsch sieht das Wesen der Atophanwirkung in dem Umsatz des intermediären (sonst wohl wieder zum Wiederaufbau verwandten) Nuclein- oder Nucleinsäuredepots und secundär in der Anregung der Niere zur Ausscheidung der circulirenden Harnsäure.

Zu recht interessanten Schlüssen kam Skorczewski; er glaubt, dass das Atophan eine Oxydationsstörung verursacht und dass unter dieser eine Störung des Abbaues der Harnsäure stattfindet, die nun in erhöhtem Maasse zur Ausschwemmung kommt. Die subnormalen Mengen der Harnsäure nach der Atophanperiode deutet er als eine vermehrte Zersetzungsfähigkeit der Harnsäure in dieser Periode.

Die Erklärungen der Atophanwirkung gehen demnach noch ziemlich auseinander; es bedarf zweifellos noch eines grösseren Materials, um Klarheit in diese Verhältnisse zu bringen. Die folgenden Untersuchungen beschäftigen sich ausgiebig mit diesen Fragen.

Die verfütterte Nucleinsäure war in allen Fällen α-thymonucleinsaures Natrium, das im Laboratorium hergestellt und analysirt wurde; die Analysenzahlen sind folgende: Stickstoff 12,46 pCt., Purinbasen 6,66 pCt., P_2O_5 13,91 pCt. Es hat in der Literatur mehrfach Verwirrung angerichtet, dass die Analysen der einzelnen Präparate erheblich von einander abweichen; dabei muss man stets in Betracht ziehen, dass die Analysen zumeist ohne Rücksicht des sicher sehr stark differirenden Wassergehaltes der Präparate ausgeführt sind, die wohl auch nicht immer von derselben Reinheit waren.

A. Untersuchungen an Gichtkranken.

Versuch II.

Patient K. Chronische Gicht.

Aus der Krankengeschichte: Pat. leidet an schwerer chronischer Gicht; ausserdem an Tabes und Cystitis. Die Harnsäurebestimmung erfolgte nach Enteiweissung.

1. Periode ohne Atophan.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Bemerkungen und Therapie
13./14. 3.	—	0,3521	—	—	Patient wird am 13. 3. auf purinfreie Kost gesetzt.
14./15. 3.	—	0,2345	—	—	—
15./16. 3.	2200	0,3003	—	12,073	0,0021 g Ū in 100 Blut.
Durchschnitt		**0,2956**	—	—	

2. Periode mit Atophan.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Bemerkungen und Therapie.
16./17. 3.	1600	**0,4909**	—	9,7216	Patient bekommt täglich 4×0,5 Atophan.
17./18. 3.	2000	**0,4445**	—	10,106	
18./19. 3.	2200	**0,3869**	—	6,944	
19./20. 3.	2400	**0,4067**	0,01992	10,0128	Durchschnitt der Harnsäurewerthe von 9 Tagen: **0,4242**.
20./21. 3.	2600	**0,4567**	—	11,5024	
21./22. 3.	2000	**0,3647**	0,0168	8,736	
22./23. 3.	2400	**0,4470**	—	12,1632	
23./24. 3.	2200	**0,3823**	—	9,4864	
24./25. 3.	1800	**0,4382**	0,0189	11,0376	
25./26. 3.	2000	0,1863	0,0070	7,952	
26./27. 3.	2200	0,2391	0,0074	10,5952	Durchschnitt der Harnsäurewerthe von 4 Tagen: **0,2159**.
27./28. 3.	1800	0,2003	—	8,1648	
28./29. 3.	2000	0,2381	0,0098	9,968	
3. Periode wieder ohne Atophan.					
29./30. 3.	2000	**0,2497**	0,0168	10,920	Patient auf Wunsch entlassen.

Versuch III.

Patient Sch. Chronische Gicht.

Aus der Krankengeschichte: Pat. ist 45 Jahre alt; die Beschwerden bestehen bei ihm seit 5 Jahren. Er kam in die Klinik am 23. 5. 12; seit 25. 5. hat er purinfreie Kost.

1. Periode — Einstellungsperiode.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Bemerkungen und Therapie
9./10. 6.	1000	0,0875	0,0063	4,508	52,3	Th.: Heissluft.
10./11. 6.	1000	0,0819	0,0049	5,264	—	
11./12. 6.	verloren	—	—	—	—	
2. Periode — Vorperiode der Nucleinsäureperiode.						
12./13. 6.	1600	0,2611	0,0112	7,3472	54,4	Täglich 2 × 20 Tropfen HCl.
13./14. 6.	1400	0,1828	0,01176	5,6056	—	
3. Periode — Nucleinsäureperiode.						
14./15. 6.	1400	0,2358	0,0088	5,9976	—	14. und 15. 6. je 8 g Nucleinsäure in Milch.
15./16. 6.	1800	0,2152	0,01264	8,1648	—	
4. Periode — Nachperiode der Nucleinsäureperiode.						
16./17. 6.	1600	0,2015	0,0134	7,7504	—	
17./18. 6.	1400	0,1593	0,01078	7,5264	—	
5. Periode mit Atophan.						
18./19. 6.	1600	**0,3059**	0,00784	8,1536	—	Am 18. 6. 4 × 0,5 Atophan.

Patient am 19. 6. 1912 entlassen.

Zu diesen Versuchen gehört auch noch der bereits vorn beschriebene. Allen ist gemeinsam eine Steigerung der Harnsäureausfuhr nach Atophan. Sie ist aber in den einzelnen Versuchen verschieden intensiv und von verschiedener Dauer. So hält sie in Versuch I 5 Tage, in



Versuch II 9 Tage an, worauf dann ein Herabsinken der Harnsäureausscheidung unter die Norm noch während der Atophandarreichung eintritt. Im III. Versuch wurde Nucleinsäure verabreicht. Auffallend ist zunächst, dass nach Salzsäuremedication scheinbar eine Steigerung der Harnsäureausfuhr eintritt; ob die Schwankungen thatsächlich damit zusammenhängen, ist auf Grund des einen Versuches nicht zu discutiren. In der Nucleinsäureperiode ist nur ein ganz geringes Ansteigen der Harnsäurewerthe zu sehen, welches noch am 1. Tag der Nachperiode anhält. Die übrigen Werthe gestatten keinen Schluss, was aus der Nucleinsäure geworden ist. Man hat beinahe den Eindruck, als ob die ganze Nucleinsäure im Organismus zurückgehalten würde.

B. Untersuchungen bei Polyarthritis und Neurasthenie.

Versuch IV.

Patient J. Polyarthritis rheumatica chronica.

Aus der Krankengeschichte: Patient isi 49 Jahre alt, leidet bereits seit 10 Jahren an periodischen Schmerzanfällen, die sich vor allem im Schultergelenk und Handgelenk der rechten Extremität localisiren. — Seit 30. 3. hat er purinfreie Kost.

1. Periode ohne Atophan.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Leukocyten	Bemerkungen und Therapie
29./30. 3.	1400	0,4092	0,01164	12,9752		Heissluft
30./31. 3.	1200	0,2898	—	9,0048		Kal. jod. 10,0/300,0 täglich 3 × 1 Esslöffel
31.3./1.4.	2200	0,4193	—	12,0120		
1./2. 4.	1400	0,3367	0,00822	8,3888	5600	
Durchschnitt		0,39	—	—		

2. Periode mit Atophan und Nucleinsäure.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Leukocyten	Bemerkungen und Therapie
2./3. 4.	1200	**0,5425**	0,00672	8,3328	5400	Patient bekommt am 2. u. 3. 4. je **4** × **0,5** Atophan und je **8** g Nucleinsäure in Milch und zwar zunächst früh 2 × 0,5 Atophan, die andern 2 × 05 Atophan zusammen mit der Nucleinsäure.
3./4. 4.	1000	**0,6944**	0,0084	9,632	5350	
Durchschnitt		**0,63**				

3. Periode mit Atophan allein.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Radium	Bemerkungen und Therapie
4./5. 4.	1400	0,4563	0,01393	8,428	—	Patient bekommt täglich **4** × **0,5** Atophan.
5./6. 4.	1400	**0,5356**	—	10,026	—	
6./7. 4.	1600	**0,7427**	—	12,768	—	
7./8. 4.	1600	**0,6755**	—	13,216	—	
8./9. 4.	1600	0,4907	0,01008	8,0192	—	Gelenkbeschwerden sehr gebessert.
9./10. 4.	1400	0,5033	0,0098	13,447	1. Inhalation	Patient bekommt jeden 2. Tag Radiuminhalation.
Durchschnitt		**0,57**	—	—		

4. Periode ohne Atophan mit Radium.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Radium	Bemerkungen und Therapie
10./11. 4.	1400	0,5004	0,02156	15,4728	2. Inhalation	Patient bekommt kein Atophan mehr.
11./12. 4.	1600	0,4907	0,01568	17,8304		
12./13. 4.	1000	0,3379	0,0196	12,528	3. Inhalation	
13./14. 4.	1400	0,4445	0,01568	14,268		100 ccm Blut auf Ū nach Enteiweissung untersucht, gab mit Kupfersulfat keine Fällung.
14./15. 4.	1200	0,4344	0,02168	13,7384	4. Inhalation	
Durchschnitt		0,45	—	—		

Patient hat nunmehr II. Kost; die vegetarische Kost behagte ihm nicht mehr, daher sind die Untersuchungen eingestellt.

Versuch V.

Patient Z. Polyarthritis deformans.

Aus der Krankengeschichte: Patient ist 28 Jahre alt, leidet schon seit 3 Jahren an Veränderungen der Gelenke. Befallen sind vor allem sämmtliche Fingergelenke beider Hände, die beiden Hüft-, Knie- und Talocruralgelenke. Patient wurde draussen verschiedentlich mit Heissluft, Radium etc. behandelt, er lebt bereits seit einem Vierteljahr von vegetarischer Kost; er trat am 14. 4. 1912 in die Klinik ein, seit 17. 4. bekommt er abgewogene Kost:

Morgens: 250 ccm Milch, 2 Semmeln. — Vormittags: $^1/_2$ Pfd. Obst (Kirschen, Aepfel, Bananen, Orangen, Erdbeeren). — Mittags: Mehlspeise aus 100 g Weizenmehl, 150 ccm Milch, 3 Eiern, 50 g Butter; dazu 200 g Compot. — Nachmittags: $^1/_2$ Pfd. Obst, 1 Semmel, 50 g Butter. — Abends: Brei aus 50 g Weizen- (Gries-) Mehl, $^3/_4$ Liter Milch.

1. Periode. — Einstellungsperiode.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
16./17. 4.	1300	verloren			50,4	1. Inh.	Vom 16.—25. 4. bekam Patient täglich 5 Eier.
17./18. 4.	600	0,1749	0,01638	7,4256	—	—	
18./19. 4.	800	0,3110	0,02128	11,3344	—	2. Inh.	
19./20. 4.	1200	0,2683	0,01008	10,248	—	—	
20./21. 4.	1000	0,2849	0,0217	9,996	—	3. Inh.	Radium-Inhalation vorläufig aufgegeben.
21./22. 4.	1600	0,3504	0,02098	11,1408	—	—	
22./23. 4.	2000	0,4151	0,0182	12,208	—	—	
23./24. 4.	1600	0,5152	0,0144	12,0512	—	—	
24./25. 4.	1400	0,4504	0,02548	11,564	—	—	
25./26. 4.	1200	0,5139	0,01848	8,7024	—	—	
26./27. 4.	1600	0,4897	0,01568	9,9904	—	—	Gichtknoten am Ohr eröffnet; Murexidprobe negativ.
27./28. 4.	1600	0,4167	0,01456	10,1384	53,4	—	Am 29. 4. Untersuchungen eingestellt wegen Zeitmangels.
Durchschnitt		0,39	—	—			



Untersuchungen am 10. 5. wieder aufgenommen.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
9./10. 5.	2400	0,5125	0,01848	11,0208	53,5	—	Patient wird seit 7. 5. täglich mit Stangerotherm und Massage behandelt.

Am 11. 5. Untersuchungen wieder eingestellt, da Patient infolge Zahnschmerzen kaum etwas zu sich nehmen konnte.

Am 14. 5. Untersuchungen wieder aufgenommen; es folgt jetzt ein Stoffwechselversuch (A).

2. Periode. — Vorperiode der Nucleinsäureperiode A.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
13./14. 5.	1000	0,4634	0,0147	10,668	53,7	—	Täglich Stangerotherm.
14./15. 5.	1400	0,5897	0,01562	11,9068	53,8	—	
15./16. 5.	1400	0,4122	0.0147	9,408	53,8	—	
Durchschnitt		0,49	0,0153	10,7			

3. Periode. — Nucleinsäureperiode A.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
16./17. 5.	1800	0,4836	0,01386	11,340	53,9	—	Am 16., 17., 18. 5. je 8 g Nucleinsäure.
17./18. 5.	1600	0,5680	0,01968	11,3696	53,8	—	
18./19. 5.	2000	0,5716	0,021	11,256	53,8	—	
Durchschnitt		0,54	0,0182	11,323			

4. Periode. — Nachperiode der Nucleinsäureperiode A.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
19./20. 5.	1800	0,4110	0,02394	11,1384	54,1	—	
20./21. 5.	1400	0,4298	0,01774	10,8192	54,3	—	
21./22. 5.	1400	0,3846	0,01438	9,9762	54,0	—	Ende des Nucleinsäureversuchs A. Pat. bekommt vom 22.—28. 5. dieselbe Kostform, jedoch nicht abgewogen; ab 28. 5. wieder abgewogen.
Durchschnitt		0,405	0,019	10,65			

Untersuchungen vorläufig eingestellt.

5. Periode, wieder ohne alles.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
7./8. 6.	verloren	—	—	—	—	—	Untersuchungen wieder aufgenommen.
8./9. 6.	1200	0,4395	0,01764	14,9856	54,7	—	Täglich Stangerotherm u. Massage.
9./10. 6.	2400	0,4470	0,01848	12,7488	—	—	
10./11. 6.	1200	0,4193	0,021	10,416	54,7	—	
Durchschnitt		0,4265	—	—			

6. Periode. — Atophan mit Nucleinsäure.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
11./12. 6.	1800	0,8918	0,02394	12,4992	—	—	Am 11., 12. u. 13. 6. je 8 g Nucleinsäure und 4 × 0,5 g Atophan.
12./13. 6.	1800	0,7478	0,0189	11,592	—	—	
13./14. 6.	1600	0,6117	0.0224	10,9312	—	—	
Durchschnitt		0,75	—	—			



7. Periode — Atophan allein.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
14./15. 6.	1800	0,5062	0,01492	11,1888	54,8	—	Täglich **4×0,5** Atophan.
15./16. 6.	1800	0,4306	0,02142	10,080	—	—	
16./17. 6.	1800	0,4536	0,01886	10,7532	—	—	
17./18. 6.	1800	0,4004	0,01838	9,9108	—	—	
18./19. 6.	2600	0,4567	0,0273	10,0464	—	—	
Durchschnitt		**0,4495**	—	—			

8. Periode — wieder ohne Alles.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
19./20. 6.	1600	0,3597	0,02016	13,1712	—	—	Patient hat einen 6tägigen Versuch mit Freiluft gemacht; dies verursachte ihm starke Gelenkschmerzen, daher wieder aufgegeben.
20./21. 6.	2000	0,3395	0,0266	11,536	55,3	—	
21./22. 6.	1400	0,3769	0,01862	12,2696	—	—	
22./23. 6.	1400		Verloren		—	—	
23./24. 6.	1200	0,3891	0,01682	9,9456	—	—	
Durchschnitt		**0,3857**	—	—			

9. Periode — mit täglichen Radiuminhalationen.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
24./25. 6.	1200	0,446	0,0126	11,0544	—	4. Inh.	Patient inhalirt ab 24. 6. wieder täglich 2 Stunden Radium.
25./26. 6.	1800	0,3815	0,02142	13,1544	—	5. „	
26./27. 6.	2000	0,3941	0,021	12,712	55,3	6. „	
27./28. 6.	1800	0,4458	0,0189	12,7008	—	7. „	Pat. bekommt nun auch Kartoffel, Blumenkohl, Spargel in abgewogenen Mengen statt des Mehlbreies.
28./29. 6.	2000	0,4088	0,021	12,320	—	8. „	
29./30. 6.	1600	0,3865	0,01792	10,7116	—	9. „	
30. 6./1. 7.	1800	0,3891	0,0189	12,8016	—	10. „	
1./2. 7.	1800	0,3764	0,01764	12,2976	—	11. „	
Durchschnitt		**0,407**	—	—			

10. Periode — Radium mit Atophan.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
2./3. 7.	2200	**0,48398**	0,01778	11,2112	—	12. Inh.	Patient bekommt täglich **4×0,5** Atophan u. 2 Std. Radiuminhalation.
3./4. 7.	2400	**0,6436**	0,01272	13,104	—	13. „	
4./5. 7.	1800	0,3626	0,01386	9,316	55,6	14. „	
5./6. 7.	2000	0,3983	0,0112	12,768	—	15. „	
6./7. 7.	2200	0,3823	0,01232	10,6568	—	16. „	

11. Periode — Radium wieder allein.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
7./8. 7.	2400	0,3561	0.01512	12,8352	—	17. Inh.	—
8./9. 7.	1600	0,3361	0,00896	12,4992	—	18. „	
9./10. 7.	1800	0,3853	0,01816	12,348	56,6	19. „	
Durchschnitt		**0,3592**	—	—			

12. Periode — Vorperiode der Nucleinsäureperiode B. mit Radium.

Hier folgt ein 2. genauer Stoffwechselversuch (B).

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
10./11. 7.	1800	0,4495	0,02915	14,868	56,6	20. Inh.	Am 10. 7. früh 7 Uhr bekam Pat. vor dem Kaffee Kohle zur Abgrenzung der Fäces.
11./12. 7.	1600	0,3899	0,01568	13,691	—	21. „	
12./13. 7.	1400	0,4298	0,01274	13,093	—	22. „	
13./14. 7.	2000	0,4188	0,0126	13,328	—	23. „	
14./15. 7.	2000	0,4455	0,0154	14.952	—	24. „	Am 15. 7. früh 7 Uhr Kohle zur Abgrenzung der Fäces.
Durchschnitt		**0,43**	0,017	13,97			



13. Periode — Nucleinsäureperiode B. mit Radium.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
15./16. 7.	1000	0,5138	0,0175	13,836	56,3	25. Inh.	Am 15., 16., 17. 7. je 8 g Nucleinsäure.
16./17. 7.	2000	0,6293	0,0196	15,508	—	26. „	Am 17. 7. früh 7 Uhr Kohle zur Abgrenzung der Fäces.
17./18. 7.	2000	0,7596	0,0196	12,968	—	27. „	
Durchschnitt		**0,63**	0,019	14,08			

14. Periode — Nachperiode der Nucleinsäureperiode mit Radium.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Radium	Bemerkungen und Therapie
18./19. 7.	2000	0,4552	0,0126	9,288	56,2	28. Inh.	
19./20. 7.	2000	0,4235	0,0176	13,44	—	29. „	
20./21. 7.	2050	0,4572	0,0129	15,939	56,1	—	Patient entlassen.
Durchschnitt		**0,45**	0,015	12,89			

Versuch VI.

Patient M. Neurasthenie.

Aus der Krankengeschichte: Patient überstand in frühester Jugend eine schwere Poliomyelitis und leidet seit Jahren an heftiger Neurasthenie, die ihn öfter zwang, die Arbeit auszusetzen und das Krankenhaus aufzusuchen. Pat. war auch in hiesiger Klinik früher einmal in Behandlung gewesen. Diesmal trat er am 25. 3. 12 ein, bekam zunächst O.K.; seit 29. 3. hat er ständig vegetarische Kost. Ausserdem bekommt er täglich kalte Abreibungen, 3 × 1 Esslöffel Biocitin und Massage. Stuhl früher oft obstipirt, zuweilen 8 Tage lang. Patient bekommt alle 2 Tage einen Oeleinlauf. Seit Anfang April ist ein solcher nur jeden 5. bis 6. Tag nöthig; während der Nucleinsäureperioden war er ohne Einlauf. Pat. ist jetzt 25 Jahre alt.

1. Periode — Einstellungsperiode.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Bemerkungen und Therapie
30./31. 3.	1000	0,3374	0,0154	7,98	—
31.3./1.4.	1200	0,2026	0,01008	8,40	
1./2. 4.	1200	0,2278	0,01092	9,8784	
2./3. 4.	1600	0,2723	0,0224	10,1696	
Durchschnitt		**0,26**	—	—	

2. Periode — Atophan mit Nucleinsäure (Nucleinsäureperiode A.).

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Bemerkungen und Therapie
3./4. 4.	1600	1,1325	0,01568	11,6928	Am 3. und 4. 4. je 8 g Nucleinsäure und 4 × 0,5 Atophan.
4./5. 4.	1600	0,7158	0,02016	8,3328	
Durchschnitt		**0,9242**	—	—	

3. Periode — Atophan allein.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Bemerkungen und Therapie
5./6. 4.	1200	0,4848	0,01092	8,6352	Täglich 4 × 0,5 Atophan.
6./7. 4.	1000	0,3899	0,0105	9,660	
7./8. 4.	1000	0,3631	—	9,632	
8./9. 4.	800	0,3369	0,02744	9,072	
9./10. 4.	1200	0,4697	0,00924	9,24	
Durchschnitt		**0,4111**	—	—	

4. Periode — wieder ohne Alles.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Bemerkungen und Therapie
10./11. 4.	1400	0,3239	0,02254	6,7256	
11./12. 4.	1600	0,2017	0,01344	11,1552	
12./13. 4.	1200	0,1799	0,01764	8,1984	
13./14. 4.	1400	0,3122	0,01862	12,3872	
14./15. 4.	1400	0,3063	0,01862	10,4048	100 ccm Blut, aus der Armvene entnommen
15./16. 4.	1000	0,2618	0,0140	8,708	und nach Enteiweissung auf $\overline{U}$ untersucht,
16./17. 4.	800	0,2128	0,01624	9,1936	gab mit Kupfersulfat keine Fällung.
Durchschnitt		**0,257**	—	—	

5. Periode — wieder mit Atophan.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Bemerkungen und Therapie
17./18. 4.	1200	**0,6663**	0,0168	8,8704	Ab 17. bekommt Pat. täglich **4 × 0,5** Atophan.
18./19. 4.	1000	**0,455**	0,0182	8,092	
19./20. 4.	1400	**0,3210**	0,0166	6,9776	Durchschnitt der Harnsäurewerthe von 4 Tagen: **0,4554**.
20./21. 4.	1000	**0,3794**	0,0091	8,792	
21./22. 4.	1400	0,3004	0,01764	8,6808	
22./23. 4.	800	0,3395	0,0252	9,408	
Durchschnitt		**0,4103**	—	—	

6. Periode — wieder ohne Alles.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Bemerkungen und Therapie
23./24. 4.	1200	0,1810	0,0168	10,3824	—
24./25. 4.	1400	0,1593	0,02646	8,988	
25./26. 4.	1500	0,2576	0,0217	9,282	

Es folgt nun ein genauer Stoffwechselversuch mit Verfütterung von Nucleinsäure. Patient bekommt während dieser Zeit genau abgewogene Kost (cf. Versuch V).

7. Periode — Vorperiode der Nucleinsäureperiode B.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Bemerkungen und Therapie
26./27. 4.	1000	0,2597	0,0252	9,4018	65,0	—
27./28. 4.	1400	0,2379	0,02156	9,8496	64,7	
28./29. 4.	800	0,2034	0,01988	9,4896	64,4	
29./30. 4.	800	0,2169	0,01894	9,3664	64,0	
Durchschnitt		0,23	0,0215	9,53		

8. Periode — Nucleinsäureperiode B.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Bemerkungen und Therapie
30.4./1.5.	800	0,2421	0,01904	9,4496	64,5	Am 30. 4. und 2. 5. je **8 g** Nucleinsäure.
1./2. 5.	800	0,3765	0,0207	9,9008	64,5	
2./3. 5.	800	0,3462	0,0196	9,5686	64,5	
Durchschnitt		0,32	0,020	9,64		

9. Periode — Nachperiode der Nucleinsäureperiode B.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Körpergewicht kg	Bemerkungen und Therapie
3./4. 5.	800	0,2874	0,0168	9,8616	64,0	
4./5. 5.	1000	0,2849	0,02976	9,5282	64,0	
5./6. 5.	800	0,2656	0,02392	10,1696	63,9	Pat. am 6. 5. 12 entlassen.
Durchschnitt		0,28	0,024	9,85		

In Versuch IV sieht man eine recht beträchtliche Steigerung der Harnsäureausfuhr auf die combinirte Darreichung von Atophan und Nucleinsäure, die jedoch auch nach Aussetzen der Nucleinsäure in der darauf folgenden Atophanperiode, wenn auch etwas vermindert, anhält. Zu einer Berechnung der Werthe eignet sich der Versuch wenig, da es schwer zu sagen ist, wie viel in der Atophan-(nach-)periode etwa noch auf retinirte Nucleinsäure zurückzuführen ist. Die Schlussperiode steht unter dem Einfluss der Radiuminhalationen; die Harnsäurewerthe sind in ihr beträchtlich höher wie die der einleitenden Vorperiode.

Versuch V zeigt zunächst eine geringe Erhöhung der Harnsäureausscheidung nach Zufuhr von Nucleinsäure allein (3. Periode). Dieselbe stellt sich scheinbar sehr niedrig, wenn man nur die drei Tage der directen Vorperiode zum Vergleich heranzieht; vergleicht man jedoch den Werth mit dem Durchschnittswerth der Einstellungsperiode, so zeigt sich, dass immerhin ungefähr 10 pCt. der verfütterten Purinbasen als Harnsäure wieder ausgeschieden werden. In der 6. Periode wurde Nucleinsäure und Atophan zusammen verabreicht, der Harnsäurewerth steigt bedeutend an; wesentlich höher wie in der 3. Periode, wo Nucleinsäure allein verfüttert wurde. Es sind gegenüber der Vorperiode V ca. 22 pCt. der Purinbasen als Harnsäure wieder ausgeschieden worden.

Später in der 7. Periode wurde Atophan allein gegeben, doch bleibt die Harnsäure nur wenig erhöht. Radiuminhalationen (9. Periode) haben so gut wie keinen Einfluss auf die Harnsäureausfuhr. Reichte man daneben Atophan, so stieg der Harnsäurewerth 2 Tage lang an, um sofort wieder abzusinken. Ebenso erhöhte Nucleinsäure in der Radiumperiode (13. Periode) die Harnsäureausfuhr beträchtlich, sodass täglich ungefähr 13 pCt. der verfütterten Purinbasen als Harnsäure wiedererschienen. Es besteht also kein sehr grosser Unterschied gegenüber der 3. Periode, wo Nucleinsäure allein verabreicht wurde, dagegen ein sehr erheblicher gegenüber der 6. Periode, wo Nucleinsäure mit Atophan verabreicht wurde.

Das Resultat, dass gleichzeitige Atophandarreichung die Ausfuhr der Harnsäure nach Nucleinsäureverfütterung beinahe um das Doppelte erhöht, steht in gutem Einklang mit den Beobachtungen von E. Frank.

Zu demselben Resultat führte der Versuch VI an dem Neurastheniker M. Hier sind die Unterschiede noch eclatanter. Während die Nucleinsäure, allein verabreicht, nur zu einer geringen Mehrausscheidung führt, sodass ungefähr 6 pCt. der verfütterten Purinbasen als Harnsäure wiedererscheinen, ist der Anstieg unter gleichzeitiger Atophandarreichung ein ausserordentlich grosser. Es berechnen sich für die Mehrausscheidung an Harnsäure in dieser (2.) Periode ca. 44 pCt. der verfütterten Purinbasen. Bringt man den Durchschnittswerth der Atophanperiode (5. Periode), der sich aus den ersten 4 Tagen ergiebt, in Abzug, so bleiben immer noch 32 pCt. Mehrausscheidung. Bei dieser Betrachtung kommt es natürlich äusserst darauf an, wieviel Atophantage in Rechnung gestellt werden. Wie man jedoch die Dinge auch




nimmt, immer ergiebt sich eine starke Erhöhung des Harnsäurewerthes nach Nucleinsäurezufuhr bei gleichzeitiger Darreichung von Atophan gegenüber der atophanfreien Nucleinsäureperiode.

C. Untersuchungen bei Leukämie.

Versuch VII.

Myelogene Leukämie.

Patient R. Aus der Krankengeschichte: Patient ist 47 Jahre alt und seit etwa 5 Jahren leidend. Er kam am 16. 3. 1912 in die Klinik. An diesem Tage ergab die Untersuchung: 2520000 rothe Blutkörperchen, 456800 weisse Blutkörperchen, 25 pCt. Hämoglobin. Grosser Milztumor, fast bis zur Mittellinie reichend, abwärts bis zur Darmbeinschaufel. Wassermann negativ. Purinfreie Kost seit 16. 3. 1912. Bis zum Beginn der Untersuchungen bekam Patient 2 Atoxylinjectionen zu 0,02 g und 2 Röntgenbestrahlungen.

1. Periode — ohne Atophan.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Blutbefund	Atoxyl g	Röntgensitzungen	Bemerkungen u. Therapie
19./20. 3.	2000	0,4445	—	12,768	—	0,01	—	
20./21. 3.	verloren	—	—	—	—	—	—	
21./22. 3.	1600	0,4672	—	10,2592	395 000 Leukocyten	0,015	—	
22./23. 3.	2000	0,4319	—	12,376	451 200 Leukocyten	—	3. Sitz.	Blutausstrich: wenige Erythrocyten, zahlreiche Leukocyten, einzelne eosinophile Leukocyten, mononucleäre Leukocyten, Myelocyten u. Promyelocyten.
23./24. 3.	1600	0,4948	—	9,632	2 400 000 Erythrocyten 472 000 Leukocyten 30 pCt. Hämoglobin	—	—	
24./25. 3.	1800	0,4836	0,01008	9,576	—	0,2	—	
25./26. 3.	1600	0,4773	—	8,960	—	—	—	
26./27. 3.	verloren	—	—	—	—	—	4. Sitz.	
Durchschnitt		**0,4665**	—	—	—	—	—	

2. Periode — mit Atophan.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Blutbefund	Atoxyl g	Röntgensitzungen	Bemerkungen u. Therapie
27./28. 3.	2200	**0,6549**	0,01694	12,5048		0,2	—	ab 27. 3. täglich 4×0,5 Atophan.
28./29. 3.	2400	**0,6989**	—	11,424	407 750 Leukocyten 43 pCt. Hämoglobin	—	—	
29./30. 3.	1400	**0,6993**	—	8,624	—	—	5. Sitz.	
30./31. 3.	1400	**0,4647**	—	7,7808	—	—	—	
31.3./1.4.	2000	**0,7385**	—	9,072	3 750 000 Erythrocyten 339 200 Leukocyten	0,2	—	
1./2. 4.	1400	**0,7149**	—	9,0944	264 000 Leucocyten	—	—	
Durchschnitt		**0,662**	—	—	—	—	—	



3. Periode — wieder ohne Atophan.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Blutbefund	Atoxyl g	Röntgensitzungen	Bemerkungen u. Therapie
2./3. 4.	1600	0,3898	0,01792	8,3776	325 000 Leukocyten	—	6. Sitz.	
3./4. 4.	1600	0,4705	0,0224	9,184	310 000 Leukocyten	0,2	—	
4./5. 4.	2400	0,5881	—	12,432	—	—	—	
5./6. 4.	1600	0,5109	—	11,1552	—	—	—	
6./7. 4.	1600	0,7528	0,02576	12,7524	—	—	—	Pat. bekommt ab 6. 4. Kost II.
Durchschnitt		**0,543**	—	—	—	—	—	

Untersuchungen vorläufig eingestellt, da Patient nicht mehr purinfreie Kost haben will.

Datum 1912	Urinmenge ccm	Harnsäure g	Basen-N g	Gesammt-N g	Blutbefund	Atoxyl g	Röntgensitzungen	Bemerkungen u. Therapie
7./8. 4.	—	—	—	—	—		—	
8./9. 4.	—	—	—	—	—	0,2	—	
9./10. 4.	—	—	—	—	—		7. Sitz.	
10./11. 4.	—	—	—	—	325 000 Leukocyten	0,2	—	Patient hat wieder purinfreie Kost seit 11. 4.
11./12. 4.	—	—	—	—	45 pCt. Hämoglobin	—	—	
12./13. 4.	—	—	—	—	—	—	8. Sitz.	
13./14. 4.	—	—	—	—	—	—	—	
14./15. 4.	—	—	—	—	—	—	—	
15./16. 4.	1600	0,5271	0,01568	9,6216	320 000 Leukocyten	0,2	9. Sitz.	Untersuchungen wieder aufgenommen am 16. 4.
16./17. 4.	2000	0,6035	0,0182	11,424	—	—	—	
17./18. 4.	1600	0,5804	0,01792	10,752	—	—	10. Sitz.	
18./19. 4.	800	0,3731	0,01784	7,0336	—	0,2	—	
19./20. 4.	1000	0,3689	0,0121	6,468	—	—	11. Sitz.	
20./21. 4.	verloren	—	—	—	—	—	—	
21./22. 4.	1400	0,4851	0,0196	7,840	—	—	12. Sitz.	
22./23. 4.	1200	0,5191	0,01596	7,694	—	0,2	—	
23./24. 4.	1400	0,4592	0,02548	7,762	—	—	13. Sitz.	
24./25. 4.	1600	0,4537	0,02596	8,198	—	—		
25./26. 4.	1400	0,5709	0,0198	9,173	—	—	14. Sitz.	
26./27. 4.	1200	0,4603	0,01596	7,88	220 000 Leukocyten	0,2	—	
27./28. 4.	2000	0,5201	0,0224	7,616	45 pCt. Hämoglobin	—	—	Patient am 29. 4. auf Wunsch entlassen.
Durchschnitt		**0,45**	—	—	—	—	—	

Dieser Versuch zeigt zunächst eine sehr erhebliche Wirkung des Atophans; die procentuale Durchschnittszunahme der Harnsäure in der Atophanperiode beträgt ca. **43** pCt. Es ist dabei nicht uninteressant, dass, während die Röntgenbestrahlung in der Vorperiode auf den Leukocytenwerth keinerlei Einfluss hatte, im Gegentheil eher ein Anstieg zu constatiren war, in der Atophanperiode die Leukocytenwerthe rapid abnehmen, die dann in der Nachperiode zunächst wieder etwas in die Höhe gingen, um erst auf anhaltende Röntgenbestrahlung nach längerer Zeit bedeutend herabzusinken.

Von Rösler und Jarczyk sind gleichfalls längere Untersuchungsreihen an Leukämikern angestellt, welche die Atophanwirkung demonstriren. Auch sie finden bei chronischer myeloischer Leukämie auf Atophan eine



vermehrte Harnsäureausscheidung, welche einer procentualen Zunahme von 7—58,3 pCt. entsprach. Der Gesammtstickstoffumsatz erfuhr in ihren Versuchen durch Atophan keine besondere Steigerung; auch darin stimmt unser Versuch mit dem ihren überein. Das Blutbild zeigte in ihren Versuchen während und nach der Darreichung des Atophans keine deutliche Abnahme der Leukocyten. Sie sehen das Wesen der Atophanwirkung und damit die Ursache der Harnsäureausscheidung in einer Störung der Urikolyse.

Es scheint uns, als ob eine strikte Definirung der Atophanwirkung aus all diesen Versuchen ausserordentlich schwierig ist. Der Umstand, dass die einzelnen Autoren, jeder für sich, eine andere Theorie der Wirkungsweise angiebt, zeigt die Schwierigkeit eclatant. Uns scheint es, als ob zweifellos das Atophan eine recht beträchtliche Einwirkung auf den intermediären Stoffwechsel ausübt. Es mobilisirt gewissermaassen Reste der Nucleine, welche irgendwo im Organismus nach der Verfütterung von Nucleinsäure und natürlich auch beim gewöhnlichen Stoffwechsel aufgestapelt werden. Sie gelangen zu einen raschen Abbau, die Harnsäure kommt zur Circulation und wird zu mehr oder weniger grossen Mengen, ohne weiter abgebaut zu werden, schnell ausgeschieden. Ob dabei, wie es Skorczewski will, eine Hemmung der Oxydationsfähigkeit der Harnsäure im Organismus zu Stande kommt und zur Erklärung nothwendig ist, ist fraglich; denn sonst müsste ja auch beim Thier unter der Atophanwirkung eine bedeutendere Hemmung des Abbaus zum Allantoin nachgewiesen werden, was, wie wir uns selber in Uebereinstimmung mit Fromherz überzeugen konnten, sicher nicht stattfindet.

Versuch VIII.

Versuchsthier: Dackel I. (Siehe nebenstehende Tabelle.)

Die Nahrung bestand in 25 g Fett, 20 g Zucker, 30 g Stärke, vom 22. bis 25. 8. 1912, von da an noch dazu 10 g Pferdefleisch.

Aus nebenstehendem Versuch können wir keine Steigerung der Allantoinausfuhr beim Hund unter der Atophanwirkung erkennen; andererseits ist in der Atophanperiode wohl eine leichte Erhöhung der Harnsäurewerthe zu Ungunsten der Allantoinausfuhr zu constatiren, sie ist aber (gegenüber der Harnsäurevermehrung im menschlichen Atophanversuch) zu unbedeutend, um daraus eine Hemmungstheorie ableiten zu können. Man findet auch ohne Atophan beim Hunde nach Nucleinsäurefütterung gelegentlich solche Werthe. Auffallend ist an dem Versuch vor Allem, dass man eine ganz erhebliche Mehrausfuhr des Gesammtstickstoffs findet, welche auch nach Aussetzen des Mittels noch einige Tage anhält; der Hund wird matt, fängt an schlecht zu fressen und ist sichtlich krank. Daraus geht hervor, dass das Atophan unter Umständen eine erhebliche Stoffwechselstörung zu veranlassen vermag und dass dann jedenfalls seine Einwirkung nicht mehr auf den Nucleinstoffwechsel allein sich erstreckt.

Es müssen zweifellos noch weitere detaillirte Untersuchungen mit den verschiedensten Versuchsanordnungen unternommen werden, damit ein ganz klares Bild der Atophanwirkung zu Stande kommt.



Versuch VIII (Hundeversuch).

1. Periode. — Ohne Atophan.

Datum 1912	Gewicht g	Nahrung	Urinmenge ccm	Allantoin-N g	Harnsäure-N g	Purinbasen g	Gesammt-N g	Bemerkungen
30./31. 8.	4940	25 g Fett, 20 g Zucker, 20 g Stärke 10 g Pferdefleisch.	150/1000	—	—	—	1,4	
31. 8./1. 9.	4950	do.	300/1000	—	—	—	1,37	
1./2. 9.	4970	do.	350/1000	—	—	—	1,28	
2./3. 9.	4950	do.	210/1000	—	—	—	1,18	
3./4. 9.	4930	do.	200/1000	—	—	—	1,26	
4./5. 9.	4970	do.	390/1000	—	—	—	1,26	
5./6. 9.	4930	Neues Pferdefleisch	190/1000	—	—	—	1,18	
6./7. 9.	4920	do.	180/1000	—	—	—	1,01	
7./8. 9.	4920	do.	320/1000	—	—	—	1,26	
8./9. 9.	4930	do.	200/1000	—	—	—	1,06	
9./10. 9.	4960	do.	160/1000	—	—	—	0,84	
10./11. 9.	4920	do.	330/1000	—	—	—	1,12	
11./12. 9.	4900	do.	280/1000	0,221	0,005	0,005	1,09	
12./13. 9.	4880	do.	450/1000	0,268	0,004	0,005	1,06	
13./14. 9.	4840	do.	170/1000	0,23	0,005	0,004	1,12	
		2. Periode. — Nucleinsäureperiode.						
14./15. 9.	4820	Kein Salz, 8 g Nucleinsäure.	180/1000	**0,686**	0,006	0,006	**1,75**	
15./16. 9.	4830	8 g Nucleins.	240/1000	**0,671**	0,005	0,005	0,99	
		3. Periode. — Nucleinsäure mit Atophan.						
16./17. 9.	4920	8 g Nucleins.	200/1000	**0,636**	**0,014**	0,006	**2,02**	1,0 Atophan 10 U. 45 Min. 1,0 „ 7 Uhr.
17./18. 9.	4850	do.	230/1000	**0,638**	**0,051**	0,009	**2,97**	1,0 „ 9 „ 1,0 „ 7 „
18./19. 9.	4940	do.	130/1000	**0,588**	**0,040**	0,022	**3,61**	1,0 „ 9 „ 1,0 „ 8 „
		4. Periode. — Ohne alles.						
19./20. 9.	4750	Nahrung wie in der ersten Periode.	90/1000	**0,588**	0,0091	0,026	**3,03**	Nichts gefressen.
20./21. 9.	4700		140/1000	0,234	0,004	0,013	**2,66**	Ungefähr $^2/_3$ nicht gefressen.
21./22. 9.	4640		240/1000	—	—	—	**2,52**	Ungefähr $^2/_3$ nicht gefressen, im Urin reichlich Stuhl.
22./23. 9.	4690		320/1000	—	—	—	1,88	Alles gefressen.

Benützte Literatur.

1. Rösler u. Jarszyk, Ueber die Wirkung von Atophan bei chronischer myeloischer Leukämie. Deutsches Archiv für klin. Med. 1912. Bd. 107. S. 573.
2. W. Weintraud, Ueber Wesen und Behandlung der Diathesen (Discussionsantheil). Verhandl. des 28. deutschen Congr. für innere Med. Wiesbaden 1911.
3. E. Frank, Ueber Variationen des exogenen Purinstoffwechsels durch Atophan. Verhandl. des 29. deutschen Congr. für innere Med. Wiesbaden 1912. S. 615.
4. B. Bauch, Ueber die Einwirkung der 2 Phenylchinolin — 4 Carbonsäure (Atophan) auf den Harnsäurestoffwechsel des gesunden und gichtkranken Menschen. (Dissertation.)

5. K. Fromherz, Zur Kenntniss der Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure auf den Purinstoffwechsel des Hundes. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 35. 5.u.6. Heft.
6. Emil Starkenstein, Ueber die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure (Atophan). Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. 1911. Bd. 65.
7. E. Frank u. Przedborski, Untersuchungen über die Harnsäurebildung aus Nucleinsäure und Hypoxanthin unter dem Einflusse des Atophans. Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. 1912. Bd. 68.
8. W. Skorczewski u. J. Sohn, Stoffwechselversuche bei Atophandarreichung. Diese Zeitschr. 1912. Bd. 11. H. 2. No. XVII.
9. Witold Skorczewski, Warum vergrössert Atophan die Ausscheidung der Harnsäure? Diese Zeitschr. 1912. Bd. 11. H. 3. No. XXXIV.
10. W. Weintraud, Die Behandlung der Gicht mit Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) nebst Bemerkungen über die diätetische Theraphie der Krankheit. Therapie der Gegenwart. März 1911.
11. W. Weintraud, Zur Wirkung der 2 Phenylchinolin — 4 Carbonsäure (Atophan) bei der Gicht. Verhandl. des 28. deutschen Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1911.
12. W. Weintraud, Weitere klinische Erfahrungen mit Atophan nebst Bemerkungen über Gicht und harnsaure Diathese. Therap. Monatshefte. Januar 1912.
13. E. Frank u. B. Bauch, Ueber den Angriffspunkt des Atophans bei seiner Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung. Nebst Bemerkungen zur Theorie der gichtischen Uricämie. Berliner klin. Wochenschr. 1911. No. 32.
14. G. Zuelzer, Ueber die Diagnose der Gicht durch Atophan. Berliner klin. Wochenschr. 1911. No. 47.
15. Th. Brugsch, Diagnose, Wesen und Behandlung der Gicht. Berliner klin. Wochenschr. 1912. No. 34.
16. M. Dohrn, Ueber die Wirkung des Atophans, mit einem Beitrag zur Theorie der Gicht. Zeitschr. für klin. Med. 1911. Bd. 74. H. 5 u. 6.
17. A. Schittenhelm-Erlangen u. J. Schmid-Breslau, Die Gicht und ihre Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Diätetik. Sammlung zwangloser Abhandl. aus dem Gebiete der Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. 1911. Bd. II. H. 7.
18. L. Pollak, Ueber Harnsäureausscheidung bei Gicht und Alcoholismus. Archiv für klin. Med. 1906. Bd. 88. S. 224.
19. B. Bloch, Beiträge zur Kenntniss des Purinstoffwechsels beim Menschen. Archiv für klin. Med. 1905. Bd. 83. S. 499.
20. Brugsch u. Schittenhelm, Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen. Jena 1910.
21. F. Frank u. A. Schittenhelm, Die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim normalen Menschen. Hoppe-Seyler's Zeitschr. für physiolog. Chemie. 1909. Bd. 63. H. 4.
22. Kaufmann u. Mohr, Beiträge zur Alloxurkörperfrage und zur Pathologie der Gicht. Archiv für klin. Med. 1902. Bd. 74. S. 141.
23. A. Burian u. H. Schur, Die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. Pflüger's Archiv. 1900. Bd. 80. S. 241. 1901. Bd. 87. S. 239.
24. O. V. Sivén, Ueber den Purinstoffwechsel des Menschen. Archiv für die gesammte Physiologie. 1912. Bd. 145. S. 283.
25. W. Wiechowski, Ueber die Zersetzlichkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus. Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. 1909. Bd. 60. S. 185.
26. W. Wiechowski, Die Bedeutung des Allantoins im Harnsäurestoffwechsel. Hofmeiste'rs Beiträge II. S. 109 (1907).
27. W. Wiechowski, Das Vorhandensein von Allantoin im normalen Menschenharn und seine Bedeutung für die Beurtheilung des menschlichen Harnsäurestoffwechsels. Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 19. S. 368.



28. Umber, Zur Harnsäureretention bei der Gicht. 27. deutscher Congr. für innere Med. Wiesbaden 1910.
29. Schittenhelm u. Seisser, Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels vom Kaninchen und Hund etc. Diese Zeitschr. 1909. Bd. 7. S. 116.
30. Schittenhelm, Ueber die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim Hund. Zeitschr. für physiolog. Chemie. 1909. Bd. 62. S. 80.
31. Schittenhelm, Ueber den Nucleinstoffwechsel des Schweines. Zeitschr. für physiolog. Chemie. 1910. Bd. 66. S. 53.
32. Schittenhelm u. Wiener, Ueber das Vorkommen und die Bedeutung von Allantoin im menschlichen Urin. Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. 1909. Bd. 63. S. 283.
33. London u. Schittenhelm, Verdauung und Resorption von Nucleinsäure im Magendarmkanal. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. I. Mittheilung 1910. Bd. 70. S. 10. II. Mittheilung (mit Wiener) 1911. Bd. 72. S. 459.
34. Ewald, Ueber intravenöse Verabreichung von Nucleinsäure und ihren Abbauproducten beim Hund.



XXVI.

Aus der II. medicinischen Klinik, Berlin.

Zur Frage des experimentellen Diabetes.

1. Mittheilung:

Zuckermobilisation durch Adrenalin in Leberdurchblutungsversuchen.

Von

H. Pechstein.

(Hierzu Tafel V.)

Unter den zahlreichen Arbeiten, die sich mit der zuckermobilisirenden Wirkung des Adrenalins beschäftigen, stossen wir hinsichtlich seines Angriffspunktes in der Leber auf erheblichen Widerspruch. Dass seine Wirkung vom Glykogengehalt des Körpers und speciell der Leber abhängig sei, wurde bald nach der Entdeckung des Adrenalindiabetes durch Blum in mehreren Arbeiten erwiesen, doch wurden alle Versuche, die zeigen sollten, dass das Adrenalin direct fördernd auf das diastatische Ferment der Leber einwirke, sehr bald widerlegt. Der Gedanke, dass die Adrenalinglykosurie identisch mit der Zuckerpiqûre sei, also auf einer Reizung des Sympathicus beruhe, wurde bereits von Blum (1) ausgesprochen, der sichere experimentelle Beweis aber erst von Kahn (2) erbracht. Pollack (3), der die Adrenalinglykosurie auch nach doppelter Splanchnicusdurchschneidung auftreten sah, verlegte den Angriffspunkt dieses Giftes in die peripheren Endigungen des Sympathicus in der Leber. Hiermit stehen nun die Beobachtungen Hirayama's (4) im Widerspruch, dass Nicotin die Adrenalinglykosurie aufzuheben vermöge. Hirayama nimmt daher an, dass die Reizung durch das Adrenalin doch central erfolge, dass aber der Reiz noch durch andere Bahnen als durch den Splanchnicus zur Leber geleitet werde, da andererseits doppelte Splanchnicusdurchschneidung die Adrenalinwirkung nicht aufhebt. Diese Untersuchungen wurden neuerdings durch Starkenstein (5), der durch zahlreiche andere Experimente ebenfalls einen peripheren Angriffspunkt wahrscheinlich gemacht hatte, einer Nachprüfung unterzogen. Seine Resultate waren jedoch entgegengesetzte, indem er bei gleicher Dosirung wie Hirayama in seinen Versuchen jedesmal Glykosurie fand. Freilich glückte es auch Starkenstein nicht, in Leberdurchblutungsversuchen, die ja einen peripheren Angriffspunkt des Adrenalins am sichersten erwiesen hätten, bei Adrenalinzusatz einen erhöhten Glykogenabbau nachzuweisen. Er nahm daher ein zu rasches Absterben des regulirenden Nervenapparates als Erklärung an.

Auf Anrathen von Herrn Professor Brugsch nahm ich diese Versuche wieder auf, die mich in Folge einer anderen Versuchsanordnung zu



günstigeren Resultaten führten. Erwähnen möchte ich hier noch eine Arbeit Iwanoff's (6), der bei Leberdurchspülungen mit Ringerlösung bei Adrenalinzusatz eine erhöhte Zuckerausscheidung fand. Näheres über die Technik der Versuche und die Ergebnisse der Arbeit konnte ich nicht ersehen, da sie als russische Doctordissertation erschienen ist und nur ihre Resultate kurz referirt sind. Das ist wohl auch der Grund, weshalb die Arbeit in den diesbezüglichen Arbeiten nicht citirt ist.

Die Technik meiner Versuche war folgende: Die Thiere, fast ausschliesslich Hunde, deren Leber ihr Glykogen besonders leicht abgiebt, wurden durch einen Schlag auf die Stirn betäubt und dann durch sofortiges Durchschneiden des Halses entblutet, die Bauchhöhle eröffnet und die Vena portae freipräparirt. Hierauf wurde eine Canüle in die Pfortader bis an ihre Theilungsstelle eingeführt und nun nach dem Vorschlage Br. O. Pribram's (7) alle übrigen Venen abgebunden. Die Leber wurde dann in den Durchspülungskasten, der eine Temperatur von 40° hatte, gebracht und unter mässigem Druck Blut in dieselbe getrieben. Sobald sich die Leber bis zur prallen Consistenz gefüllt hat, ritzt Pribram durch feine Scalpellschnitte die einzelnen Lappenspitzen, bis der Blutabfluss die gewünschte Grösse erreicht hat. Durch diese Regulirung des Abflusslumens kann man immer bei demselben Druck und derselben Durchströmungsgeschwindigkeit arbeiten. Den Vortheil seiner Methode sieht er darin, dass wirklich alles Blut die Leber durchströmt, dass während der ganzen Dauer des Versuches alle Lappen gleichmässig gefüllt sind und gleichmässig arbeiten. Bei einer Durchspülung mit physiologischer Kochsalzlösung zeigte sich jedoch, dass die nächste Umgebung der Schnitte sich sehr schnell aufhellte, entferntere Partien aber viel länger, mitunter sogar beträchtlich lange — 2 bis 3 Durchblutungen — ihre braune Färbung behielten. Es bilden sich also bei der Durchblutung mehr oder weniger grosse Partien, in denen der Blutstrom fast gänzlich stockt, sodass die Thätigkeit der Leber nicht maximal, wenn auch in den einzelnen Durchblutungen in gleicher Weise ausgenutzt wird. Bei den folgenden Versuchen wurde daher die Oberfläche der ganzen Leber möglichst gleichmässig und oberflächlich scarificirt.

Zur Durchblutung wurde ein Liter frischen, defibrinirten Rinderblutes verwandt, dessen Zuckergehalt vor dem Versuch und nach jeder einzelnen Durchblutung an einer Menge von 20 bis 25 ccm bestimmt wurde.

Die Dauer der einzelnen Durchblutung belief sich jedesmal auf ungefähr 10 Minuten, der Druck, unter dem das Blut durchgepresst wurde, auf annähernd 40 mm Hg; das verwandte Adrenalin war das Suprareninum syntheticum Höchst in 0,1proc. Lösung, das in Mengen von 2 bis 5 ccm zugesetzt wurde und dessen Wirksamkeit der eines Nebennierenpresssaftes nach den Untersuchungen von Ritzmann (8) identisch ist.

Die zugesetzten Mengen überschreiten natürlich die physiologischen Verhältnisse um ein Vielfaches, doch kam es bei diesen Versuchen ja nicht darauf an, jene nachzuahmen, sondern zunächst einmal festzustellen, ob eine Adrenalinwirkung auf die Zuckerausscheidung im Durch-



blutungsversuch an der überlebenden Leber überhaupt nachweisbar ist. Ausserdem hatten die Versuche Starkenstein's (l. c.) ein rasches Absterben und Unempfindlichwerden des Nervenapparates wahrscheinlich und mithin höhere Reizdosen nothwendig gemacht.

Das aus der Leber abfliessende Blut war jedesmal venös gefärbt und wurde vor jeder neuen Durchblutung durch Sauerstoffdurchleiten wieder frisch arterialisirt.

Die Enteiweissung des Blutes geschah nach Michaëlis und Rona mit colloidalem Eisen, die Zuckerbestimmung nach Bertrand. Die betreffende Blutmenge (20 bis 30 ccm) wurde, aufs 15fache verdünnt, mit der dreifachen Menge (60 bis 90 ccm) einer 10proc. Lösung von Ferrum oxydat. dialys. unter tropfenweisem Zusatz und beständigem starken Schütteln versetzt, dann einige Minuten stehen gelassen und filtrirt. Das wasserklare Filtrat auf 20 ccm eingedampft, mit je 20 ccm der Bertrand'schen Kupfersulfat- und Seignettesalzlösung erhitzt, 3 Minuten im Sieden gelassen, das ausgeschiedene Kupferoxydul abgesaugt und auf dem Filter gewaschen. Darauf wurde der Niederschlag in schwefelsaurer Ferrisulfatlösung gelöst, das dabei gebildete Ferrosalz gegen eine Permanganatlösung titrirt, deren Titer vorher genau gegen eine abgemessene Ammoniumoxalatmenge bestimmt worden war, die verbrauchte Anzahl Cubikcentimeter der Permanganatlösung auf ihren Kupferwerth umgerechnet und der zugehörige Zuckerwerth in den Tabellen abgelesen.

Das verwandte Rinderblut hatte jedesmal so geringe Zuckerwerthe (stets unter 0,1 pCt.), dass sie gegen die Zuckermengen nach den Durchblutungen nicht in Betracht kamen und in den beigefügten Curven gleich 0 gesetzt wurden. In den Curven ist die Anzahl der Durchblutungen als Abscisse, der procentuale Zuckergehalt des Blutes nach jeder Durchblutung als Ordinate eingetragen.

Betrachten wir die beiden ersten Versuche, in denen Blut ohne jeden Zusatz verwandt wurde, so sehen wir, dass bei der Durchblutung eine reichliche Zuckerausschwemmung und Glykogenzersetzung stattfindet, die gleich beim ersten Mal, nur einmal erst beim zweiten Mal (Curve 2) ihren Höhepunkt erreicht, worauf die Curve allmählich immer flacher wird. Dass das Blut nicht nur den bereits vorhandenen oder durch Zerfall des Glykogens erst entstandenen Zucker einfach mechanisch ausspült, sondern die Zersetzung selber beschleunigt, zeigt uns Curve 3, bei der die ersten vier Durchspülungen mit physiologischer Kochsalzlösung, die beiden folgenden mit Blut ausgeführt wurden, wobei eine erneute, stärkere Glykogenzersetzung auftrat, nachdem die Curve schon vorher flach geworden war.

Nunmehr wurde mit dem Adrenalinzusatz begonnen. Bei allen diesen Versuchen zeigte das Adrenalin eine den Glykogenabbau erhöhende Wirkung. Entsprach diese zwar ihrer Grösse nach keineswegs den Erwartungen, so war sie doch jedesmal deutlich ausgeprägt. Die Erhöhung trat fast stets erst bei der nächst darauffolgenden Durchblutung deutlich zu Tage, was der schon von Litzmann (l. c.) beim lebenden Thiere beobachteten Latenzzeit in der Adrenalinwirkung entspricht. Da bei dem ersten diesbezüglichen Ver-



suche das Adrenalin gleich bei der zweiten Durchblutung zugesetzt wurde (Curve 4), sodass die erhöhte Ausscheidung in den noch steilen Theil der Curve fiel und sich mithin für das Auge nicht so deutlich ausprägen konnte, wurde bei allen folgenden Versuchen das Adrenalin erst bei den späteren Durchblutungen zugefügt. Die Gefahr, dass um diese Zeit die Nerven nicht mehr auf den Reiz reagiren würden, erwies sich als nicht zutreffend. Der erste Versuch dieser Art, bei dem das Adrenalin erst bei der vierten Durchblutung zugesetzt wurde, verlief übrigens negativ. Es hatte sich um einen kleinen, noch ganz jungen Hund gehandelt, dessen Glykogenvorrat in der Leber ein sehr geringer gewesen sein muss, wie aus dem niederen Anfangstheil der Curve hervorgeht (Curve 5). Hier hatte das Blut wohl schon alles Glykogen bei den ersten Durchblutungen abgebaut, sodass das Adrenalin kein Angriffsobject mehr vorfand. Jedenfalls ist die Steigerung eine zu minimale und innerhalb der Fehlergrenzen der Zuckerbestimmungsmethode liegende, als dass man sie als deutliche Adrenalinwirkung ansprechen könnte. In der Folgezeit erhielten daher die Hunde an den drei letzten Tagen vor der Tödtung je 100 g Traubenzucker, um sicher zu sein, dass sie ein grösseres Glykogendepot besassen; und der letzterwähnte Versuch blieb der einzig negative.

Um ein Bild der Ausscheidungscurve einer solchen glykogenreichen Leber zu erhalten, wurde zunächst noch einmal ohne Adrenalinzusatz durchblutet (Curve 6). Hierbei wurde von den acht Durchblutungen nur bei den letzten fünf Blutproben zur Zuckerausscheidung entnommen, da es auf den Anfangstheil der Curve nicht mehr ankam, andererseits aber die Möglichkeit gegeben war, die fünf Proben gleichzeitig zu untersuchen und somit den Fehler möglichst auszuschalten, der durch die fermentative Zuckerzersetzung des Blutes bei längerem Stehen der zuletzt zur Untersuchung kommenden Proben entstehen konnte. Auch bei den meisten späteren Versuchen wurde so verfahren, was in den beigefügten Curven durch Punktirung des Anfangstheiles gekennzeichnet ist.

Ob die Zuckerausscheidung in einem constanten Verhältniss zur zugesetzten Adrenalinmenge steht, geht aus den angestellten Versuchen nicht hervor. Da die Ausscheidungsmenge von dem vorhandenen Glykogenvorrath abhängig ist, so hätte jedesmal erst ein Theil der Leber quantitativ auf Glykogen untersucht werden müssen. Dass dies Verhältniss jedoch wahrscheinlich ist, geht aus Curve 4 hervor, bei welchem Versuche die grösste Adrenalinmenge (10 ccm) zugesetzt wurde und die Zuckerausscheidung daraufhin bei der folgenden Durchblutung dieselbe procentuale Ausscheidungshöhe erreicht wie bei der ersten Durchblutung, was bei keiner der anderen Curven mit geringerem Adrenalinzusatz der Fall ist. Um zu sehen, ob das Adrenalin bei zeitlich längerer Einwirkung einen stärkeren Glykogenabbau bedingt, wurde im Versuch X die Leber, nachdem sie nach Adrenalinzusatz zweimal durchblutet worden war, eine halbe Stunde stehen gelassen und darauf erneut noch zweimal durchblutet. Es zeigte sich ein ausserordentlich starker Glykogenabbau, der aber nicht etwa durch postmortale Zersetzung bedingt war, wie der

Controlversuch ohne Adrenalinzusatz zeigt, bei dem natürlich auch eine Steigerung, aber eine bei weitem kleinere eingetreten war (Curve 11).

Da Starkenstein (l. c.) bei seinen Versuchen Kaninchenlebern verwandt hatte, so stellte ich auch mit diesen Durchblutungen an. Es wurden besonders grosse und schwere Thiere (7—8 Pfund) verwandt, der bei weitem schwierigeren Technik wegen. Sie erhielten ebenfalls an den drei dem Versuche voraufgehenden Tagen je 30 g Traubenzucker mit der Schlundsonde. Es ergab sich keine besonders deutlich ausgeprägte Erhöhung der Zuckerausscheidung bei Adrenalinzusatz (Curve 12—14).

Betrachten wir diese Curven, so geht aus ihnen, aber selbst aus den Curven der Hunde deutlich hervor, weshalb Starkenstein bei seiner Versuchsanordnung negative Resultate erhalten musste. Starkenstein bestimmte von einem von der Leber abgetrennten gewogenen Lappen den Glykogengehalt und berechnete daraus den der ganzen Leber; ebenso bestimmte er nach der Durchblutung den thatsächlichen Glykogengehalt. Die Differenz beider entspricht der bei der Durchblutung in Zucker umgesetzten Menge, und Starkenstein hatte diese Differenz bei den mit Adrenalin durchbluteten Lebern grösser erwartet. Thatsächlich aber hatten sich keine nennenswerthen Unterschiede gezeigt. Dasselbe negative Resultat hätten bei dieser Versuchsanordnung auch die oben angeführten Versuche gezeigt, denn wenn auch das Adrenalin hier jedesmal eine deutlich erkennbare Mehrausscheidung von Zucker bewirkte, so steht diese doch in keinem nennenswerthen Verhältniss zum Glykogenabbau bei Durchblutungen überhaupt. Vielmehr hängt die Menge des ausgeschiedenen Zuckers in erster Linie von der Grösse des Glykogenvorrathes ab. Ob der Gegensatz zum Experiment am lebenden Thiere thatsächlich nur auf einem Absterben des Nervenendapparates gleich nach Herausnahme der Leber beruht, mag dahingestellt bleiben; jedenfalls haben die angeführten Versuche bewiesen, dass die zuckermobilisirende Kraft des Adrenalins zum Theil wenigstens sicher in der Leber angreift. Es sind mithin die Resultate Hirayama's, wie sich jetzt ja auch durch die Untersuchungen von King (9) ergeben hat, nur verständlich, wenn man annimmt, dass das Nicotin die Niere gegen Zuckerausscheidung dichtet. Dass das Nicotin auf die Wirkung des Adrenalins in der Leber selber keinen Einfluss hat, dafür spricht noch der folgende Versuch: Bei der zweiten Durchblutung wurde dem Blut 3 ccm einer 1 proc. Nicotinlösung hinzugefügt, bei der darauf folgenden 3 ccm der 0,1 proc. Adrenalinlösung. Es trat wie bei den früheren Versuchen eine deutliche Steigerung der Zuckerausscheidung ein, obwohl die Nicotindosis im Verhältniss zum Adrenalin ziemlich hoch gewählt worden war. Weitere Versuche in dieser Richtung wurden nicht angesetzt, da sie den Rahmen dieser Arbeit überschritten hätten, doch liessen sich sehr wohl mit der gewählten Versuchsanordnung noch andere Förderer und Antagonisten des Adrenalins experimentell erproben, vor allem die Presssäfte des Pankreas und anderer Drüsen mit innerer Secretion. Jedenfalls schaltet das Verfahren der Durchblutung am überlebenden Organe eine ganze Reihe unübersehbarer Factoren und Fehlerquellen des Experimentes am lebenden Thiere aus.



Versuche.

1. Versuch. Mittelgrosser Hund, durch Hammerschlag betäubt, sofort entblutet. Leber in der oben beschriebenen Weise herausgenommen. Dauer der Operation ca. 10—15 Min. Im Durchblutungskasten sofort 5 Mal durchblutet. Kein Adrenalinzusatz. Dauer der einzelnen Durchblutung ca. 10 Min., ganze Versuchsdauer 1 Std. 15 Min. Zuckerbestimmung an je 25 ccm Blut ausgeführt. Zunahme des procentualen Zuckergehaltes:

1. Durchblutung . . . . . 0,58 pCt.,
2. „ . . . . . . 0,04 „
3. „ . . . . . . 0,05 „
4. „ . . . . . . 0,04 „
5. „ . . . . . . 0,02 „

2. Versuch. Mittelgrosser, junger Hund. Technik dieselbe. 4 Durchblutungen. Kein Adrenalin. Dauer des Versuchs 50 Min. Zuckerbestimmung an je 25 ccm Blut ausgeführt. Zunahme des Zuckergehaltes:

1. Durchblutung . . . . . 0,27 pCt.,
2. „ . . . . . . 0,31 „
3. „ . . . . . . 0,11 „
4. „ . . . . . . 0,05 „

3. Versuch. Junger, grosser Hund. 6 Durchspülungen. Versuchsdauer 1 Std. 15 Min. Die ersten 4 Durchspülungen mit je 1 Liter physiologischer Kochsalzlösung, die beiden folgenden mit 1 Liter Blut. Kein Adrenalin. Zuckerbestimmung an 20 ccm. Zunahme des Zuckergehaltes:

1. Durchspülung . . . . . 0,56 pCt.,
2. „ . . . . . . 0,15 „
3. „ . . . . . . 0,10 „
4. „ . . . . . . 0,06 „
5. „ . . . . . . 0,13 „
6. „ . . . . . . 0,12 „

4. Versuch. Mittelgrosser Hund. 4 Durchblutungen; bei der zweiten 10 ccm Adrenalin 0,1 pCt. zugesetzt. Dauer des Versuchs 1 Std. Zuckerbestimmung an 25 ccm. Blut. Zunahme des Zuckergehaltes:

1. Durchblutung . . . . . 0,22 pCt.,
2. „ . . . . . . 0,18 „
3. „ . . . . . . 0,26 „
4. „ . . . . . . 0,11 „

5. Versuch. Junger, kleiner Hund. 5 Durchblutungen. Bei der vierten 3 ccm Adrenalin. Versuchsdauer 1 Std. 10 Min. Zuckerbestimmung an 20 ccm Blut. Zunahme des Zuckergehalts:

1. Durchblutung . . . . . 0,16 pCt.,
2. „ . . . . . . 0,05 „
3. „ . . . . . . 0,00 „
4. „ . . . . . . 0,01 „
5. „ . . . . . . 0,01 „

Resultat negativ.

6. Versuch. Mittelgrosser Hund; Leber durch Zuckerfütterung glykogenangereichert. 8 Durchblutungen. Kein Adrenalin. Versuchsdauer 1 Std. 35 Min.



Zuckerbestimmung an je 10 ccm der 6 letzten Durchblutungen ausgeführt. Zunahme des Zuckergehaltes:

1.—3. Durchblutung	. . . . .	1,01 pCt.,
4. „	. . . . . .	0,05 „
5. „	. . . . . .	0,04 „
6. „	. . . . . .	0,07 „
7. „	. . . . . .	0,06 „
8. „	. . . . . .	0,04 „

7. Versuch. Mittelgrosser Hund, Leber glykogenangereichert. 6 Durchblutungen. Bei der dritten 3 ccm Adrenalin zugesetzt. Versuchsdauer 1 Std. 20 Min. Zuckerbestimmung an je 20 ccm Blut. Zunahme des Zuckergehaltes:

1. Durchblutung	. . . . .	0,40 pCt.,
2. „	. . . . . .	0,05 „
3. „	. . . . . .	**0,20** „
4. „	. . . . . .	0,07 „
5. „	. . . . . .	0,09 „

8. Versuch. Mittelgrosser Hund, Leber glykogenangereichert. 8 Durchblutungen. Bei der sechsten 4 ccm Adrenalin zugesetzt. Versuchsdauer 1 Std. 50 Min. Zuckerbestimmung bei den 6 letzten Durchblutungen an je 10 ccm Blut. Zunahme des Zuckergehaltes:

1.—3. Durchblutung	. . . . .	0,99 pCt.,
4. „	. . . . . .	0,07 „
5. „	. . . . . .	0,08 „
6. „	. . . . . .	**0,13** „
7. „	. . . . . .	0,09 „
8. „	. . . . . .	0,18 „

9. Versuch. Mittelgrosser Hund, Leber glykogenangereichert. 8 Durchblutungen. Bei der 4. und 7. je 2 und 3 ccm Adrenalin zugesetzt. Deutliche Latenzzeit in der Wirkung. Versuchsdauer 1 Std. 45 Min. Zuckerbestimmung bei den 7 letzten Durchblutungen an je 20 ccm Blut ausgeführt. Zunahme des Zuckergehaltes:

1.—2. Durchblutung	. . . . .	0,78 pCt.,
3. „	. . . . . .	0,16 „
4. „	. . . . . .	0,12 „
5. „	. . . . . .	**0,21** „
6. „	. . . . . .	0,10 „
7. „	. . . . . .	0,04 „
8. „	. . . . . .	**0,30** „

10. Versuch. Mittelgrosser Hund. Leber glykogenangereichert. 7 Durchblutungen. Bei der 4. und 5. je 3 und 2 ccm Adrenalin zugesetzt. Zwischen der 5. und 6. Durchblutung Pause von einer halben Stunde. Ganze Versuchsdauer 2 Std. Zuckerbestimmung an je 20 ccm Blut. Zunahme des Zuckergehaltes:

1. Durchblutung	. . . . .	0,90 pCt.,
2. „	. . . . . .	0,33 „
3. „	. . . . . .	0,17 „
4. „	. . . . . .	0,05 „
5. „	. . . . . .	**0,27** „
6. „	. . . . . .	**0,45** „
7. „	. . . . . .	0,20 „



11. Versuch. Junger, mittelgrosser Hund. Leber glykogenangereichert. 7 Durchblutungen. Kein Adrenalin. Zwischen der 5. und 6. Durchblutung Pause von einer halben Stunde. Versuchsdauer 2 Std. Zuckerbestimmung an je 20 ccm Blut. Zunahme des Zuckergehaltes:

1. Durchblutung	0,37 pCt.,
2. "	0,11 "
3. "	0,17 "
4. "	0,02 "
5. "	0,03 "
6. "	0,03 "
7. "	0,11 "

12. Versuch. Kaninchen, 3500 g schwer. Leber glykogenangereichert. Technik wie bei den Hundeversuchen. 6 Durchblutungen. Kein Adrenalin. Versuchsdauer 1 Std. 40 Min. Durchblutungsflüssigkeit 500 ccm Rinderblut. Zuckerbestimmung an je 20 ccm Blut. Zunahme des Zuckergehaltes:

1. Durchblutung	0,22 pCt.,
2. "	0,11 "
3. "	0,05 "
4. "	0,08 "
5. "	0,04 "
6. "	0,02 "

13. Versuch. Kaninchen, 4000 g schwer. Leber glykogenangereichert. 6 Durchblutungen. Bei der vierten 5 ccm Adrenalin zugesetzt. Versuchsdauer 1 Std. 30 Min. Zuckerbestimmung an je 20 ccm Blut. Zunahme des Zuckergehaltes:

1. Durchblutung	0,39 pCt.,
2. "	0,04 "
3. "	0,07 "
4. "	**0,11** "
5. "	0,04 "
6. "	0,06 "

14. Versuch. Kaninchen, 3500 g schwer. Leber glykogenangereichert. 7 Durchblutungen. Bei der 5. und 7. je 3 und 2 ccm Adrenalin zugesetzt. Versuchsdauer 1 Std. 50 Min. Zuckerbestimmung von den letzten 5 Durchblutungen an je 10 ccm Blut ausgeführt. Zunahme des Zuckergehaltes:

1.—2. Durchblutung	0,28 pCt.,
3. "	0,05 "
4. "	0,07 "
5. "	0,01 "
6. "	**0,07** "
7. "	**0,03** "

15. Versuch. Mittelgrosser Hund. Leber glykogenangereichert. 5 Durchblutungen. Bei der zweiten 3 ccm 1 proc. Nikotinlösung, bei der dritten 3 ccm 0,1 proc. Adrenalinlösung zugesetzt. Versuchsdauer 1 Std. 10 Min. Zuckerbestimmung an je 20 ccm Blut. Zunahme des Zuckergehaltes:

1. Durchblutung	0,39 pCt.,
2. "	0,16 "
3. "	0,13 "
4. "	**0,23** "
5. "	0,09 "

Litteratur.

1. Blum, Ueber Nebennierendiabetes. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901. Bd. 71. S. 146.
2. Kahn, R. H., Zuckerstich und Nebennieren. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 140. S. 209.
3. Pollak, Kritisches und Experimentelles zur Classification der Glykosurien. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. Bd. 61. S. 376.
4. Hirayama, Ueber den Mechanismus der Glykosurien. Diese Zeitschr. 1911. Bd. 8. S. 649.
5. Starkenstein, Mechanismus der Adrenalinwirkung. Diese Zeitschr. 1912. Bd. 10. S. 78.
6. Iwanoff, Ueber die Zuckerbildung in der isolirten Leber. Centralbl. f. Physiol. 1905. Bd. 19. S. 891.
7. Pribram, Br. O., Quantitative Bestimmung von l-β-Oxybuttersäure in Harn und Blut. Diese Zeitschr. 1912. Bd. 10. S. 279.
8. Ritzmann, Ueber den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1909. Bd. 61. S. 231.
9. King, Zur Frage der Vermeidbarkeit der Adrenalinglykosurie durch Nicotin. Diese Zeitschr. 1912. Bd. 12. S. 153.

Bezüglich umfassender Litteraturangaben verweise ich auf

10. Bayer, G., Die normale und pathologische Physiologie des chromaffinen Gewebes der Nebennieren. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allgem. Path. u. pathol. Anat. 1910. 14. Jahrg. Bd. 2. S. 1.

Druck von L. Schumacher in Berlin N.4.

XXVII.

Aus dem experimentell-pathologischen Institut der deutschen Universität zu Prag (Prof. Dr. H. E. Hering).

Ueber die Pathogenese der heterotopen Reizbildung unter dem Einflusse der extracardialen Herznerven.

Von

Dr. **Ken Kuré** aus Tokyo.

(Hierzu Tafel VI—XII.)

I. Einleitung.

Die der vorliegenden Mittheilung zu Grunde liegenden Versuche wurden grösstentheils im Sommersemester 1911 und Wintersemester 1912 ausgeführt. Sie wurden unternommen, um das Verhalten der heterotopen Reizbildung unter dem Einfluss der extracardialen Herznerven zu studiren. Bei der Ausführung sowie bei der Auswerthung derselben wurde besonders auf die Erklärung der klinisch beobachteten Herzunregelmässigkeiten, vor allem der paroxysmalen Tachycardie, Rücksicht genommen. Auf einige diesbezügliche wesentliche Ergebnisse dieser Mittheilung hat Herr Prof. H. E. Hering bereits auf S. 1949 und 1950 seiner Mittheilung „Zur Analyse der paroxysmalen Tachykardie" (1) Bezug genommen.

II. Methodik.

Unsere Versuche wurden an Hunden, Katzen und Kaninchen ausgeführt, der weitaus grössere Theil wurde an mittelgrossen Hunden angestellt. Wir verwendeten zu unseren Versuchen 32 Hunde, 4 Katzen, 3 Kaninchen. Sämmtliche Hunde wurden vor der Operation mit Aether narkotisirt, bei dem einen Theile der Hunde (19 Hunde) war vor der Aethernarkose eine Morphiuminjection gegeben worden. Die verabreichte Morphindosis betrug etwa 1 mg pro Kilo. Die Katzen wurden stets nur mit Aether narkotisirt. Nach Ausführung der Tracheotomie wurden sämmtliche Versuchsthiere curaresirt und künstlich ventilirt.

Die Einverleibung der Curarelösung erfolgte bei sämmtlichen Versuchsthieren in einen Seitenast der Vena jugularis externa dextra. Auf eine richtige Dosirung des Curare wurde ein grosses Gewicht gelegt, es wurde nur so viel Curare gegeben, dass das Thier gerade bewegungslos wurde. In den meisten Fällen war die Curaresirung so schwach, dass nach längerem Aussetzen der künstlichen Ventilation das Thier noch ganz geringe Zuckungen machte, welche jedoch die Registrirung des





Venenpulses und der Herzthätigkeit nicht weiter störten. Bei der Curaresirung wurde deshalb so vorsichtig gegangen, um eine Beeinflussung der Wirkung der extracardialen Herznerven durch das Curare nach Möglichkeit zu vermeiden. Im Laufe des Versuches wurde gelegentlich die Curaresirung absichtlich verstärkt, um hierdurch eine Herabsetzung des Vagustonus zu erzielen.

Hierauf wurden die linke Carotis und die beiden Vagi präparirt und die letzteren bis zum unteren Halsganglion freigelegt.

In den meisten Fällen wurde der Thorax zunächst nicht eröffnet, höchstens um das Ganglion stellatum für die Reizung zugänglich zu machen, die Clavicula und die obersten Rippen resecirt, und erst später der Thorax durch Spaltung des Sternums in der Medianlinie freigelegt. In anderen Fällen wurde gleich im Beginn des Experimentes die Thoraxeröffnung in der beschriebenen Weise vorgenommen. Bei geschlossenem Thorax mussten wir uns mit der Verzeichnung des Venenpulses und des Carotispulses begnügen.

Der Venenpuls wurde mittelst der Trichtermethode registrirt: es wurde da, wo man die Vena jugularis externa oberhalb der Clavicula pulsiren sieht, ein Trichter möglichst leicht, doch vollkommen luftdicht aufgesetzt und dieser Trichter mittelst eines Schlauches mit einem sehr empfindlichen, modificirten Marey'schen Tambour mit vertical gestellter Trommel verbunden. Der Trichter wurde mittelst einer mechanischen Hand fixirt.

Es wurde stets vermerkt, ob und wann im Laufe eines Experimentes an der Lage des Trichters oder an dem Druck, mit welchem derselbe auf seiner Unterlage angepresst war, etwas geändert wurde, weil durch derartige Aenderungen unter Umständen die Grösse der verzeichneten venösen Pulsationen nicht unerheblich beeinflusst werden kann.

Die Verzeichnung des Carotispulses erfolgte mit einem Hürthle-schen Tonometer, dasselbe war immer in die linke Carotis eingebunden.

In den Versuchen, in denen der Thorax durch Spaltung des Sternums eröffnet worden war, verzeichneten wir immer auch die Vorhof- und Kammerthätigkeit mit der Suspensionsmethode. Meist wurde die Bewegung der Spitze des rechten Herzohres und die Bewegung der rechten Kammerbasis registrirt. Sobald gleichzeitig mit dem Arterienpuls der Venenpuls oder die Herzthätigkeit registrirt wurde, wurde stets während der Dauer der Verzeichnung — ausser wenn das Gegentheil besonders vermerkt wurde — die künstliche Ventilation ausgesetzt.

Um die extracardialen Herznerven zu erregen, wurde theils die nach entsprechend lang andauerndem Aussetzen der künstlichen Ventilation auftretende Dyspnoe, theils der faradische Strom verwendet. Um die dyspnoïsche Erregung des Accelerans allein in Erscheinung treten zu lassen, wurde vorher die Vaguswirkung durch Atropin ausgeschaltet.

Was die Erregung der extracardialen Herznerven durch den faradischen Strom anbelangt, so wurde stets der periphere Stumpf des Vagus nach Durchschneidung des Vagus in seinem Halstheile gereizt, die Acceleratoren wurden zumeist durch Reizung des Ganglion cervicale inferius erregt, wobei, wenn die Vaguswirkung nicht durch Atropin ausgeschaltet



worden war, eine mehr oder minder starke gleichzeitige Reizung von Vagusfasern erfolgte.

In einer Anzahl von Fällen wurde auch das Ganglion stellatum gereizt, die Präparation derselben erfolgte derart, dass es aus allen seinen Verbindungen losgelöst nur durch die Ansa Vieusseni mit dem Ganglion cervicale inferius in Verbindung stand. Da es für das Studium der Wirkung der extracardialen Herznerven, insbesondere der Acceleratoren von Belang ist, dass das Thier nicht allzusehr ausgekühlt ist, so wurde dasselbe durch Thermophore, die theils unter dem Rücken des aufgespannten Thieres lagen, theils auf das Abdomen applicirt worden waren, warm gehalten.

Schliesslich sei noch bemerkt, dass die verschiedenen Gifte, welche im Verlaufe der Versuche gegeben wurden (Atropin, Nicotin, Digitalis), ebenso wie das Curare in einen Ast der Vena jugularis externa dextra injicirt wurden.

III. Nachweis der Heterotopie[1]).

Aenderungen im Ausgangspunkt des Ursprungsreizes geben sich bei der von uns verwendeten Methode des Studiums der Herzthätigkeit nur dann kund, wenn sie mit einer Aenderung der Succession von Vorhof und Kammer einhergehen. Bei eröffnetem Thorax verzeichneten wir stets die Thätigkeit des Vorhofes und der Kammer mit Hilfe der Suspensionsmethode, sodass wir die Beziehungen zwischen Vorhof- und Kammersystole (As—Vs) unmittelbar aus den Curven ablesen konnten. In den Fällen, wo wir den Thorax nicht eröffneten, gab uns die vergleichende Betrachtung des Venen- und Arterienpulses Aufschlüsse über das zeitliche Verhalten von As—Vs.

Bei der Deutung der gleichzeitigen Venenpuls- und Carotispulsaufnahme kamen uns die reichen Erfahrungen zu statten, welche im Institut während vieler Jahre durch äusserst zahlreiche Experimente gewonnen waren, in denen unter den verschiedensten normalen und patho-

1) Bezüglich der Ausdrücke: „Nomotopie, Heterotopie, nomotoper und heterotoper Ursprungsreiz" verweise ich auf die Ausführungen von H. E. Hering in seiner Mittheilung (3) „Einiges über die Ursprungsreize des Säugethierherzens und ihre Beziehung zum Accelerans".

„Vorläufig bezeichne ich mit Ursprungsreiz ein Geschehen an jenen Stellen des Herzens, von welchen die automatische Herzthätigkeit ihren Ausgangspunkt nimmt. Anscheinend dasselbe Geschehen kann nicht nur am normalen Ausgangspunkt der Herzthätigkeit, dem Vorhof, vor sich gehen, sondern auch in der Gegend der Atrioventriculargrenze und im Ventrikel. Wir können daher auriculäre, atrioventriculäre und ventriculäre Ursprungsreize unterscheiden. Da die beiden letzteren einen abnormen Ausgangspunkt haben, kann man sie auch als heterotope Ursprungsreize bezeichnen."

Weiter verweise ich auf seine Mittheilung (4): „Experimentelle Untersuchungen über Herzunregelmässigkeiten an Affen", 1906, wo er sich über den nomotopen Ursprungsreiz folgendermaassen ausdrückt: „Ich habe, da normaler Weise die Ursprungsreize sich in der Gegend der Herzwurzel entwickeln, welche man nomotope Ursprungsreize nennen kann, die atrioventriculären und ventriculären Ursprungsreize kürzlich als heterotope Ursprungsreize bezeichnet, ..."



logischen Bedingungen der Venenpuls gleichzeitig mit der Suspensionscurve des Vorhofes und der Kammer und dem Carotispuls verzeichnet wurden (2).

Geringgradige Verkürzungen des Intervalles As—Vs äussern sich im Venenpuls gewöhnlich nur durch eine Verkürzung des Intervalles zwischen der Vorhofswelle (a) und der c-Welle bezw. dem Carotispulse (cp). Man sieht bei Verkürzung des Intervalles (a—cp) zumeist, dass sich die vk-Welle bezw. Carotiszacke auf die a-Welle aufsetzt. Bei mehr oder weniger gleichzeitiger Schlagfolge verschmilzt die Vorhofswelle mit der c-Welle zu einer einzigen grossen Welle. Diese grosse Welle kommt, wie in früheren (5,2) aus dem Institute erschienenen Arbeiten ausführlicher erörtert wurde, dadurch zu Stande, dass der Vorhof bei seiner Contraction durch mehr oder weniger gleichzeitige Ventrikelcontraction eine Entleerungsbehinderung erfährt und seinen ganzen Inhalt oder mehr oder minder grosse Theile seines Inhaltes in die Vene zurückwirft. Die Behinderung der Vorhofscontraction unter den erwähnten Bedingungen pflegt sich übrigens auch in einer Verkleinerung der Suspensionscurve des Vorhofes auszuprägen.

Kommt die Vorhofssystole in einem deutlichen Intervall nach der Kammersystole, so sieht man mitunter, dass unmittelbar an die c-Welle sich eine zweite Zacke anschliesst, sodass es zur Bildung einer zweigipfligen Welle kommt. In manchen Fällen von umgekehrter Schlagfolge bei atrioventriculärer Automatie fällt die a-Welle so spät nach der c-Welle, dass die Differentialdiagnose zwischen ihr und der der c-Welle folgenden vs-Welle in Betracht kommt.

Am Carotispuls pflegt sich das Auftreten einer mehr oder minder gleichzeitigen Schlagfolge von Vorhof und Kammer oft in der Verkleinerung der Pulse bemerkbar zu machen.

Bei Aenderungen der Succession von Vorhof und Kammer, die darin bestehen, dass As—Vs = 0 oder As—Vs bezw. Vs—As kürzer ist, als es der Dauer der normalen Ueberleitung unter den gegebenen Umständen (14) entspricht, sprechen wir von einer atrioventriculären Schlagfolge[1]), bei Aenderungen dieser Succession, die darin bestehen, dass das Intervall Vs—As so lang oder länger ist als die Dauer der normalen Ueberleitung unter den gegebenen Umständen von retrograder Schlagfolge, wobei wir im ersten Falle den Sitz des Ausgangspunktes des Reizes in die atrioventriculäre Gegend, im letzteren Falle weiter in die Kammer hinab verlegen.

Es ist klar, dass es Fälle giebt, in denen man zweifelhaft sein kann, ob man von einer atrioventriculären oder retrograden Schlagfolge sprechen soll, zumal, da man öfters keinen sicheren Anhaltspunkt hat, wie lang unter Umständen die normale Ueberleitungszeit ist.

Bei Aenderungen der Succession von Vorhof und Kammer, die darin bestehen, dass Vorhof und Kammer dissociirt schlagen, pflegt man von ventriculärer Automatie zu sprechen, wobei man jedoch sich gegenwärtig halten muss, dass gelegentlich auch bei Dissociation der Ausgangspunkt

1) Siehe bezüglich der 3 Typen atrioventriculärer Schlagfolge diese Zeitschrift. Bd. 2. S. 512 u. f.



des Ursprungsreizes in der atrioventriculären Gegend gelegen sein kann. Auf die genauere Localisation des Ursprungsreizes bei den von uns beobachteten heterotopen Automatien werden wir an einer späteren Stelle noch eingehen; hier kam es uns nur darauf an, die von uns angewendete Nomenclatur klar zu stellen.

Es scheint nothwendig, an dieser Stelle mit einigen Worten Stellung zu nehmen zur Frage der Eignung der von Einthoven eingeführten elektrocardiographischen Methode für unsere Zwecke. Wie bekannt beruht diese Methode auf der Registrirung des Actionsstromes des Herzens. Da Aenderungen im Ausgangspunkt der Ursprungsreize wohl stets mit Aenderungen des Elektrocardiogramms verbunden zu sein pflegen, so erscheint die elektrocardiographische Methode für Untersuchungen über die Heterotopie der Reizbildung oft sehr geeignet.

Vergleicht man jedoch die Ergebnisse, die bezüglich der heterotopen Reizbildung mit dieser Methode gewonnen wurden, mit jenen, die unsere hier angewandte Methode gefördert hat, so wird man bei Anerkennung aller Vortheile der elektrocardiographischen Methode, welche sich besonders bei der transversalen[1]) Localisation des Ausgangspunktes der Reize bemerkbar machen, zugeben müssen, dass sie in mancher Hinsicht der von uns hier verwendeten Methode nachsteht. Diese Nachtheile der Methode machen sich öfters dann bemerkbar, wenn es sich, wie so häufig bei den uns in dieser Mittheilung interessirenden Fragen, um die genauere longitudinale[1]) Localisation des Ursprungsreizes innerhalb des atrioventriculären Systems handelt, denn hierbei kommt es sehr auf die genaue Bestimmung des Intervalles As—Vs bzw. Vs—As an. Nach den vorliegenden elektrocardiographischen Erfahrungen interferirt jedoch, sobald der Vorhof gleichzeitig mit der Kammer oder nach dem Beginn der Kammercontraction schlägt, der Actionsstrom des Vorhofes mit dem der Kammer oft derart, dass ersterer im letzteren vollständig aufgeht und man weder über den Beginn der Vorhoferregung noch über ihren Ablauf etwas sagen kann, während sich durch Registrirung des Venenpulses auch unter den erwähnten Umständen — von der Suspensionsmethode sehen wir ganz ab — der Beginn der Vorhofthätigkeit meist besser feststellen lässt.

Einen weiteren Nachtheil der elektrocardiographischen Methoden für unsere Zwecke erblicken wir darin, dass bei derselben die in mancher Hinsicht so nothwendige langdauernde ununterbrochene Registrirung der Herzthätigkeit bei grosser Umdrehungsgeschwindigkeit des registrirenden Apparates schwieriger durchzuführen ist.

IV. Ergebnisse der Untersuchungen.

1. Beziehung der Erregung der extracardialen Herznerven zum Auftreten der atrioventriculären Automatie.

a) Faradische und dyspnoische Erregung des linken Accelerans nach Ausschaltung des Vaguseinflusses.

Das Auftreten atrioventriculärer Automatie infolge faradischer Acceleranserregung nach Ausschaltung des Vaguseinflusses haben wir nicht

1) H. E. Hering, Verh. d. Congr. f. inn. Med. 1911. S. 213.



zum Gegenstand einer besonderen Untersuchung gemacht. Wir wollen hier nur über gelegentliche Befunde bei Hunden berichten, die wir meist erst am Ende unserer Versuche, nachdem schon zahlreiche Reizungen des Accelerans bei erhaltenem Vagustonus vorgenommen worden waren, erhielten. Die Ausschaltung der Vagi wurde meist durch Atropin, manchmal auch durch Nicotin erzielt.

In keinem unserer Versuche erzielten wir bei faradischer Reizung des rechten Accelerans das Auftreten einer atrioventriculären Schlagfolge. Bei Reizung des linken Accelerans kam es manchmal lediglich zu einer Beschleunigung ohne nennenswerthe Aenderung des Intervalles As—Vs, manchmal zu einer Verkürzung dieses Intervalles so hohen Grades, dass man dieselbe wohl als den Ausdruck einer atrioventriculären Schlagfolge deuten musste. So hatte im Versuche vom 18. Mai 1911 nach Ausschaltung der Vaguswirkung durch 0,3 ccm einer 1proc. Atropinlösung wiederholte Reizung des rechten wie des linken Ganglion cervicale inferius nur mässige Beschleunigung zufolge, ohne eine Aenderung der Ursprungsstelle des Reizes zu bewirken. Sowohl bei Reizung des rechten wie des linken Ganglion cervicale inferius bei R. A. 0 wurde in diesem Versuch die Schlagfrequenz von ca. 180 auf 210 Schläge in der Minute gesteigert.

Im Versuche vom 3. Mai 1911 betrug die Schlagfrequenz nach Ausschaltung des Vagustonus durch 1 ccm einer 1 proc. Atropinlösung ca. 154 in der Minute, das Intervall As—Vs hatte die Dauer von 0,09 Sec. Nun wurde das rechte Ganglion cervicale inferius bei R. A. 0 gereizt. Die Schlagfrequenz stieg infolge der Acceleranserregung von ca. 150 auf ca. 180 Schläge, wobei sich kaum eine Aenderung des Intervalles As-Vs nachweisen lässt. Einige Minuten später wurde der linke Accelerans gereizt, wobei es zu einer kaum nachweisbaren Beschleunigung der Schlagfrequenz kam. Noch ehe es zu dieser minimalen Frequenzsteigerung kam, trat, nachdem der Accelerans etwa durch 14 Sec. gereizt worden war, plötzlich eine Verkürzung des Intervalles von 0,09 Sec. auf 0,077 ein, der nächste Schlag zeigt ein Intervall von 0,067 Sec., der darauf folgende 0,056 Sec., endlich erreichte das Intervall einen Werth von 0,04 Sec.

Diese Verkürzung des Intervalles dürfen wir wohl schon als den Ausdruck einer atrioventriculären Schlagfolge auffassen, erstens weil sie verhältnissmässig unvermittelt innerhalb weniger Schläge auftrat, zweitens weil sie einen Grad erreichte, der nach unseren Erfahrungen nicht mehr einer Verkürzung des Intervalles infolge Beschleunigung der Ueberleitung bei Acceleransreizung entspricht.

Nun wurde die Gegend des Keith'schen Knotens mittels eines Glüheisens verschorft, ohne dass wir nachher das Auftreten einer atrioventriculären Schlagfolge beobachten konnten, und hierauf wiederum der linke Accelerans bei R. A. 0 gereizt (Fig. 1). Die Schlagfrequenz vor der Reizung betrug ca. 102 in der Minute; während der 20 Sec. lang dauernden Reizung des linken Ganglion cervicale inferius kam es ohne Steigerung der Frequenz zu einer allmählichen Verkürzung des Intervalles As—Vs, das vor der Reizung 0,087 Sec. betrug, auf 0,08 Sec. Bei ↓



verkürzte sich das Intervall As—Vs plötzlich auf 0,05 Sec., bei dem nächsten Schlage auf 0,025 Sec., einen Werth, den es von da ab beibehielt. Mit dem Einsetzen der durch diese Intervallverkürzung charakterisirten atrioventriculären Schlagfolge kam es zu einer Beschleunigung, die nach Beendigung der Acceleransreizung 149 in der Minute betrug.

Ein Versuch mit dyspnoischer Reizung der Acceleratoren führte zu dem Ergebniss, dass bei Integrität der Acceleratoren beider Seiten die dyspnoische Erregung nicht zum Auftreten atrioventriculärer Automatie führte. Schaltete man jedoch die Wirkung der rechtsseitigen Acceleratoren durch Exstirpation des rechten Ganglion cervicale inferius aus, so konnte man unter bestimmten Umständen nunmehr bei entsprechend lang andauerndem Aussetzen der künstlichen Ventilation das Auftreten der atrioventriculären Automatie beobachten.

Die näheren Details dieses Versuches waren folgende:

Sehr bald nach Beginn des Versuches wurden 0,5 ccm einer 1proc. Atropinlösung injicirt, wodurch die Vaguswirkung aufgehoben wurde. Erst auf Tafel IX dieses Versuches wurde die dyspnoische Erregung des Accelerans vorgenommen. Vor Beginn des Aussetzens der künstlichen Ventilation bestand eine Schlagfrequenz von 158 in der Minute, im Verlaufe der Erstickung sank dieselbe erst bis auf 91 in der Minute herab (etwa 24 Secunden nach Beginn des Aussetzens der künstlichen Ventilation), stieg dann bis 169 in der Minute an (etwa 46 Secunden nach dem Beginn des Aussetzens der künstlichen Ventilation), um schliesslich (etwa 73 Secunden nach dem Beginn des Aussetzens der künstlichen Ventilation) auf 102 in der Minute herabzugehen.

Während des Stadiums der gesteigerten Frequenz kam es zu keiner Verkürzung des Intervalles As—Vs; an zwei Stellen kam es während der Frequenzsteigerung zu auriculären Extrasystolen, eine dieser Extrasystolen ging nicht auf die Kammer über, so dass es zu einem Kammersystolenausfall kam. Da wir die im Verlaufe der Erstickung der Frequenzsteigerung vorangehende Herabsetzung der Frequenz auf eine dyspnoische Vaguserregung beziehen mussten, die in Folge des im Laufe des Versuches auftretenden Nachlasses der Atropinwirkung wieder in Erscheinung trat, wurde neuerdings 0,5 ccm einer 1proc. Atropinlösung injicirt. Die Schlagfrequenz betrug hier 160 in der Minute; als nun das rechte Ganglion cerv. inf. bei R. A. 8 gereizt wurde, stieg während dieser Reizung die Frequenz innerhalb 13 Secunden auf 185 in der Minute, ohne dass es zu einer atrioventriculären Schlagfolge gekommen wäre. Nun wurde das rechte Ganglion cervicale inferius sammt der Ansa Vieusseni exstirpirt. Die Schlagfrequenz des Herzens betrug nach der Exstirpation 123 in der Minute. Nach einem 40 Sekunden langen Aussetzen der künstlichen Ventilation stieg die Frequenz auf 139 in der Minute. Hierbei verkürzte sich das Intervall As—Vs, das unmittelbar nach dem Aussetzen der künstlichen Ventilation 0,1 Secunden betrug, auf 0,06 Secunden. Es lässt sich bei einer so mässigen Verkürzung des Intervalles insbesondere, da dieselbe nicht ganz unvermittelt auftrat, nicht entscheiden, ob dieselbe durch eine Heterodromie (14), d. i. durch eine Beschleunigung der

Ueberleitung, oder durch eine Heterotopie, d. i. durch eine Aenderung des Ausgangspunktes des Ursprungsreizes bedingt ist.

Nun wurde die Gegend des Sinusknotens mehrfach verschorft, ohne dass nachher das Auftreten einer atrioventriculären Schlagfolge beobachtet worden wäre, und darauf wiederum die künstliche Ventilation durch längere Zeit hindurch ausgesetzt. Jetzt kam es etwa 70 Secunden nach Beginn des Aussetzens der künstlichen Ventilation ganz plötzlich zu einer sehr starken Verkürzung des Intervalls As—Vs; hierbei war die Frequenz zur Zeit der atrioventriculären Schlagfolge höher als vorher und beschleunigte sich etwa während der Dauer des Bestandes. Das Aussetzen der künstlichen Ventilation für längere Zeit wurde mehrmals wiederholt, jedesmal mit dem Erfolg, dass es zum Auftreten der atrioventriculären Schlagfolge kam, nur wurde die Zeit vom Beginn des Aussetzens der künstlichen Ventilation bis zum Auftreten der atrioventriculären Schlagfolge, je öfter man den Versuch wiederholte, immer länger.

Fig. 2 und 3 zeigen den Beginn des Auftretens der atrioventriculären Schlagfolge; auf die nähere Besprechung desselben kommen wir bei Erörterung der Entwicklung der atrioventriculären Automatie noch zurück. Dass das in dem hier beschriebenen Versuche beobachtete Auftreten einer atrioventriculären Automatie während des Aussetzens der künstlichen Ventilation thatsächlich auf eine dyspnoische Erregung der Acceleratoren und nicht etwa lediglich auf die Erstickung zu beziehen ist, geht daraus hervor, dass es auch zu einer Beschleunigung der Herzthätigkeit kam, welche sich schon im Stadium der atrioventriculären Schlagfolge bemerkbar machte und sich nach dem Abklingen derselben noch steigerte, um erst in einem sehr späten Stadium der Erstickung einer Herabsetzung der Frequenz Platz zu machen.

Es ist auffallend, dass in den beiden hier geschilderten Versuchen linksseitige Acceleransreizung, nachdem die Gegend des Keith'schen Knotens verschorft worden war, zu deutlicheren Verkürzungen des Intervalles As—Vs führte als vorher. Wir wollen uns hier mit dem einfachen Hinweis auf die Thatsache begnügen und nur hinzufügen, dass sich in beiden Versuchen die Schlagfrequenz nach Verschorfung auf einen niedrigeren Werth einstellte als den, der vor der Verschorfung vorhanden war.

b) Combinirte Erregung des Accelerans und Vagus.

Bei dem Studium der Bedingungen, unter denen faradische Reizung des linken Accelerans das Auftreten einer atrioventriculären Automatie hervorruft, beobachteten wir, dass unter Umständen einer Vaguserregung ein fördernder Einfluss auf das Zustandekommen atrioventriculärer Automatie nach Acceleransreizung zukam. Wir konnten nämlich in einer Anzahl von Fällen feststellen, dass Reizung des linken Accelerans nur dann das Auftreten einer atrioventriculären Automatie bewirkte, wenn gleichzeitig durch Aussetzen der künstlichen Ventilation es zu einer dyspnoischen Vaguserregung kam. In den Fällen unserer Beobachtung war stets der linke Vagus durchschnitten, so dass die dyspnoische Vaguserregung nur auf dem Wege des rechten Vagus vermittelt werden konnte.



Langdauernde Reizung des linken Accelerans allein bei künstlicher Ventilation sowie nach Ausschaltung des Vagustonus durch Durchschneidung des zweiten Vagus oder durch Injection von Atropin hatte in den erwähnten Fällen wohl Beschleunigung der Schlagfrequenz, doch nicht das Auftreten einer atrioventriculären Automatie zur Folge.

Die Beschleunigung, die nach der Durchschneidung beider Vagi in Folge Reizung des linken Accelerans eintrat, pflegte meist nur eine ganz geringfügige zu sein, manchmal ganz zu fehlen; dass im letzteren Falle die Reizung überhaupt wirksam war, war dann nur daraus zu entnehmen, dass in Folge derselben eine ganz allmählich auftretende geringfügige Verkürzung des Intervalls a—cp eintrat; die Verstärkung der Herzaction liess vielfach als Criterium für die Wirksamkeit der Acceleransreizung im Stich, weil man nicht entscheiden konnte, ob sie nicht lediglich die Folge der Drucksteigerung war, welche durch die während der Registrirung immer vorhandene Suspension der künstlichen Ventilation bedingt wurde.

In den oben erwähnten Fällen, in denen dyspnoische Vaguserregung das Auftreten einer atrioventriculären Automatie nach linksseitiger Acceleransreizung förderte, hatten wir weiterhin häufig Gelegenheit zu beobachten, dass man nach der Durchschneidung beider Vagi durch Reizung des linken Accelerans auch dann das Auftreten einer atrioventriculären Automatie erzielen konnte, wenn man in dem Stadium der voll entwickelten Acceleranswirkung oder beim Abklingen derselben eine nicht zu starke Reizung des rechten Vagus vornahm.

Gelegentlich kam es zum Auftreten einer atrioventriculären Automatie, auch wenn mit der Reizung des rechten Vagus und des linken Accelerans gleichzeitig begonnen wurde, doch erschien diese Combination von faradischer Vagus- und Acceleransreizung für die Erregung der atrioventriculären Automatie weniger günstig.

Dyspnoische oder faradische Erregung des Vagus ohne Combination mit einer Reizung des linken Accelerans bewirkte in den erwähnten Fällen nur eine Herabsetzung der Schlagfolge, höchstens das Auftreten vereinzelter atrioventriculärer Schläge während derselben, während gleichzeitige Reizung des Accelerans stets zu einer mehr oder minder andauernden atrioventriculären Automatie mit wachsender Schlagfrequenz führte.

Ein Beispiel für die Förderung des Auftretens atrioventriculärer Automatie nach Acceleransreizung durch eine gleichzeitige dyspnoische Vagusreizung entnehmen wir dem Versuch vom 5. Mai 1911. Fig. 4 zeigt eine Reizung des linken Ganglion cerv. inf. bei R. A. 5 während gleichzeitiger dyspnoischer Erregung des rechten Vagus, der linke Vagus war schon durchschnitten worden. Die Reizung des Ganglion cerv. inf. wurde 2 Sec. nach Aussetzen der künstlichen Ventilation begonnen und dauerte 9 Sec. Die Schlagfrequenz des Herzens, die vorher 127 in der Min. betrug, stieg innerhalb 7 Sec. auf 250, das Intervall a—cp, das vorher 0,084 Sec. betrug, verkürzte sich entsprechend der allmählichen Beschleunigung auch ganz allmählich auf 0,066 Sec., ungefähr 1 Sec. nach Beendigung der Reizung des Ganglion trat eine Herabsetzung der



Schlagfrequenz ein, der nach der ersten verlängerten Pulsperiode auftretende Carotispuls folgt der vorangehenden a-Welle in einem Intervall, das nur wenig kleiner ist als die vorhergehenden a—cp-Intervalle. Nun wurde für einen Moment der Gang der Trommel arretirt. Das dem ersten Pulse nach der Coincidenzmarke entsprechende a—cp-Intervall beträgt 0,047 Sec. Hierauf kommen vier Pulse mit einer ein wenig höheren Frequenz, die ihnen entsprechenden a—cp-Intervalle betragen durchschnittlich 0,066 Sec., auch das dem nächsten Pulse, der im Vergleich zu dem vorhergehenden Pulse etwas verspätet auftritt, entsprechende a—cp-Intervall hat ungefähr die gleiche Dauer, bei dem nächsten Puls, der dem vorangehenden nach 0,32 Sec. folgt, verkürzt sich ganz plötzlich das Intervall a—cp auf 0,028 Sec. Die folgenden Pulse, die nun ganz regelmässig mit einer Pulsperiode von 0,32 erfolgen, zeigen eine weitere Verkürzung dieses Intervalls bis auf Null. Während wir die allmähliche mit der allmählichen Beschleunigung des Herzschlages einhergehende Verkürzung des Intervalls a—cp von 0,84 auf 0,066 Sec. auf eine allmähliche Zunahme der Ueberleitungsgeschwindigkeit beziehen können, so ist es wohl zweifellos, dass das ganz unvermittelte Anftreten eines a—cp-Intervalles von der Dauer von 0,028 Sec., sowie die folgenden noch kürzeren Intervalle als Ausdruck einer atrioventriculären Schlagfolge aufzufassen sind.

Wir sehen also, dass in Fig. 4 die während der dyspnoischen Vaguserregung vorgenommene Reizung des linken Accelerans zum Auftreten einer atrioventriculären Automatie geführt hat. Dyspnoische Vaguserregung ohne gleichzeitige Reizung des Accelerans führte in diesem Versuch nur zu einer weiteren Herabsetzung der in Folge des Morphineinflusses schon vornherein niederen Frequenz des Herzschlages, ohne jedoch das Auftreten atrioventriculärer Schläge zu bewirken.

Als einige Zeit später in demselben Versuch auch noch der rechte Vagus durchschnitten wurde, wurde abermals eine Reizung des linken Ganglion cerv. inf. bei R. A. 5 etwa 7 Sec. lang vorgenommen. Die Pulsfrequenz, die vorher 233 in der Minute betrug, stieg nach einer vorübergehenden Verlangsamung, die durch eine Stromschleife auf die Vagusfasern bedingt war, auf 246, etwa 5 Sec. nach Beendigung der Reizung, das Intervall a—cp verkürzte sich hierbei auf 0,066 Sec., also auf denselben Werth, den wir schon in Fig. 4 als Ausdruck der beschleunigten Ueberleitungsdauer in Folge Acceleransreizung erhalten hatten. Zum Auftreten einer atrioventriculären Automatie kam es jedoch nicht. Desgleichen konnten wir in diesem Versuch nach Atropinisirung ($^1/_3$ ccm einer 1proc. Atropinlösung) das Auftreten einer atrioventriculären Automatie nicht beobachten.

Reizung des linken Ganglion cerv. inf. bei R. A. 5 durch 16 Sec. bewirkte nach Atropinisirung eine Beschleunigung der Pulsfrequenz von 212 auf 252. Neun Secunden nach Beginn der Reizung verkürzte sich das Intervall a—cp mit zunehmender Pulsbeschleunigung ganz allmählich von 0,12 auf 0,066 Secunden. Es geht also hervor, dass in dem beschriebenen Versuche faradische Reizung des



linken Accelerans nur bei gleichzeitiger dyspnoischer Vaguserregung das Auftreten einer atrioventriculären Automatie bewirkte, nach Ausschaltung des Vagustonus durch Durchschneidung beider Vagi sowie durch Atropin konnte bei Reizung des linken Accelerans diese Wirkung nicht mehr beobachtet werden.

Ein Beispiel dafür, dass nach Durchschneidung beider Vagi linksseitige Acceleransreizung, die für sich allein keine atrioventriculäre Automatie bewirkt, zu einer solchen führen kann, wenn man im Stadium der Acceleranswirkung eine nicht zu starke faradische Reizung des rechten Vagus vornimmt, entnehmen wir dem Versuch vom 5. Mai 1911, von dem bereits oben die Rede war (Fig. 5).

Wie auf Seite 398 erwähnt wurde, hatte in diesem Versuch nach Durchschneidung beider Vagi linksseitige Acceleransreizung nur eine mässige Beschleunigung der Pulsfrequenz von 233 auf 246 in der Minute zur Folge, wobei sich das Intervall a—cp allmählich auf 0,066 verkürzte. Etwa 15 Secunden nach Sistirung der Acceleransreizung war die Pulsfrequenz — die künstliche Ventilation, welche etwa eine Secunde vor Beginn der Acceleransreizung ausgesetzt worden war, blieb die ganze Zeit suspendirt — auf 216 herabgesetzt, das Intervall a—cp war wieder etwas grösser geworden, es betrug 0,079 Secunden.

Jetzt wurde eine faradische Reizung des rechten Vagus bei R. A. 9,5 vorgenommen. Mit dem Einsetzen der Vagusreizung kam es zu einer Verlangsamung der Pulsfrequenz, das Intervall a—cp ist bei dem ersten verspätet eintretenden Puls etwas verkürzt; die nächsten, deutlich verkleinerten Pulse fallen nahezu gleichzeitig mit dem Beginn des entsprechenden Venenpulses, aus dessen Configuration wohl hervorgeht, dass die Kammer vor dem Vorhof schlägt.

Auf das in der Configuration des Venenpulsus zum Ausdruck kommende weitere Verhalten der atrioventriculären Automatie gehen wir an dieser Stelle nicht weiter ein, sondern wollen nur bemerken, dass sich etwa 6 Secunden nach Sistirung der Vagusreizung eine regelmässige Pulsfrequenz von 201 in der Minute einstellte, wobei das Intervall a—cp 0,079 betrug. 10 Secunden später — die Ventilation war noch immer nicht eingeleitet — bestand noch immer dieselbe Pulsfrequenz, doch das Intervall a—cp betrug ca. 0,11 Secunden. Zahlreiche in diesem Versuch vorgenommene faradische Reizungen des rechten Vagus ergaben immer nur eine mehr oder minder starke Herabsetzung der Frequenz des Herzschlages, ohne zum Auftreten atrioventriculärer Schläge zu führen. Reizung des linken Accelerans ohne Combination mit einer Vaguserregung ergab in diesem Versuch, wie wir schon oben ausgeführt haben, niemals das Auftreten einer atrioventriculären Automatie.

Systematische Untersuchungen darüber, in wie weit das Auftreten einer atrioventriculären Automatie, ihre Dauer, ferner die Länge der Zeit, die vom Beginn der faradischen Acceleransreizung bis zum Auftreten derselben verstreicht, von der Stärke und Dauer dieser Acceleransreizung einerseits und der Dauer der dyspnoischen Vagusreizung anderseits

abhängig ist, wurden nicht gemacht; soweit wir an der Hand des vorliegenden Materiales urtheilen können, sind die erwähnten Erscheinungen in weitem Maasse unabhängig von der Dauer und Stärke der Accelerans-reizung.

c) Vaguserregung.

Dass dyspnoïsche sowie faradische Vaguserregung auch ohne Combination mit einer faradischen Reizung des linken Accelerans unter Umständen das Auftreten vereinzelter atrioventriculärer Schläge oder eine ganze Reihe solcher Schläge bedingen kann, ist eine bekannte Thatsache, von der wir uns auch in unseren Versuchen wiederholt überzeugen konnten. Besondere Aufmerksamkeit wendeten wir dem Auftreten atrioventriculärer Schlagfolge in Folge der durch Morphium bedingten Tonussteigerung des Vagus zu. Wir konnten sehr häufig beobachten, dass während der nach Morphium auftretenden Herabsetzung der Schlagfrequenz des Herzens sowohl vereinzelte als auch eine ganze Reihe atrioventriculärer Schläge auftrat. Ihr Erscheinen war nicht von dem Hinzutreten einer dyspnoischen Vaguserregung abhängig, denn oft waren schon die ersten Schläge nach dem Aussetzen der künstlichen Ventilation, das behufs Registrirung des Venenpulses vorgenommen wurde, atrioventriculären Charakters.

Ein Beispiel hierfür bietet der Versuch vom 22. November 1911. Der 8 kg schwere Hund hatte 0,045 g Morphin bekommen. Bei Aufnahme von Fig. 6 waren noch beide Vagi erhalten. Die Frequenz der Pulse betrug ca. 90 in der Minute. Nur dem zehnten und letzten Pulse ging in der Venenpulscurve eine a-Welle voran. Alle übrigen Pulse begannen nur ein minimales Zeittheilchen nach der Erhebung des ihnen entsprechenden Venenpulses, der stets zwei Wellen zeigte, deren Zeit- und Grössenverhältnisse wechselten.

Es ist kein Zweifel, dass es sich bei diesen Pulsen um eine mehr oder minder gleichzeitige Schlagfolge von Vorhof und Kammer handelt; es geht dies schon aus der Configuration des Venenpulses hervor, und zwar deutet eine starke Vergrösserung der ersten der beiden jedem Pulse entsprechenden Venenwellen auf eine mehr oder minder gleichzeitige Contraction von Vorhof und Kammer, eine starke Vergrösserung und auffallende Vorzeitigkeit der zweiten dieser beiden Erhebungen (z. B. beim dritten und vierten Puls) auf eine deutliche Umkehr der Succession von Vorhof und Kammer.

Das Fehlen einer diesen Pulsen im normalen Intervall vorangehenden a-Welle ist sicher nicht durch eine bei gesteigertem Vagustonus manchmal zu beobachtende Vorhofasthenie bedingt, denn es wäre dann unverständlich, warum der Vorhof ganz plötzlich ohne wesentliche Rhythmusänderung an zwei Stellen deutliche Wellen machen könnte. Das Vorhandensein dieser beiden im normalen Intervall dem Pulse voran gehenden a-Wellen spricht auch mit Sicherheit gegen die Annahme eines Vorhofflimmerns, da es unverständlich wäre, warum während eines Vorhofflimmerns plötzlich zwei ganz normale Herzschläge auftreten sollten.

Ein anderes Beispiel für das Auftreten atrioventriculärer Schläge



unter dem Einfluss eines durch Morphium gesteigerten Vagustonus ist in Fig. 7 zu sehen. Fig. 7 rührt von einem 9 kg schweren Hunde her, der 0,06 g Morphin bekommen hatte. Eine Stunde nach der Injection betrug die Schlagfrequenz des Herzens 52 in der Minute.

Während dem grössten Theile der Pulse ein normaler Venenpuls entsprach, tritt hier und da bei einem Pulse, der sich anscheinend vollständig in den Rhythmus der übrigen Pulse einfügt, ein Venenpuls auf, bei dem das Intervall a—cp sehr wesentlich verkürzt ist oder die a-Welle mit der c-Welle zu einer einzigen grossen Erhebung verschmilzt, Veränderungen des Venenpulses, die eine mehr oder minder gleichzeitige Schlagfolge von Vorhof und Kammer bedeutet.

Wenn wir in der hier besprochenen Figur die mehr oder minder gleichzeitige Schlagfolge von Vorhof und Kammer als Ausdruck einer atrioventriculären Schlagfolge kennzeichnen wollen, müssen wir erst ausschliessen, dass diese Erscheinung nicht durch sehr wenig vorzeitige ventriculäre Extrasystolen bei dem unveränderten Vorhofrhythmus zu Stande gekommen ist. Eine genauere Ausmessung der Curve ergibt jedoch, dass der Vorhofrhythmus Schwankungen aufweist in dem Sinne, dass die den Herzschlägen mit abnormer Succession entsprechenden Vorhofsystolen gegenüber dem Rhythmus der normalen Vorhofsystolen etwas verspätet eintraten. Aus diesem Umstande geht hervor, dass es sich hier wohl nicht lediglich um nur wenig vorzeitige Kammerschläge handeln kann. Es muss bemerkt werden, dass der Rhythmus der Kammerschläge, wenn man von sehr geringfügigen Aenderungen absieht, durch das Auftreten der atrioventriculären Schläge kaum verändert wird. Figur 7 unterscheidet sich von der vorherbesprochenen Figur 6 wesentlich dadurch, dass bei der letzteren es zu einer ganzen Reihe, bei der ersten zu vereinzelten atrioventriculären Schlägen kommt, deren Pulse sich ziemlich genau in den Rhythmus der übrigen Pulse einfügen. Fig. 7 ist, nebenbei bemerkt, gleichzeitig ein Beispiel dafür, dass bei sehr niedriger Frequenz in Folge eines durch Morphium gesteigerten Vagustonus selbst bei Integrität beider Vagi es auch nach langandauerndem Aussetzen der künstlichen Ventilation zu keiner weiteren Herabsetzung der Schlagfrequenz des Herzens zu kommen braucht. Diese Beobachtung, dass sich bei niederer Frequenz in Folge eines durch Morphin gesteigerten Vagustonus durch dyspnoische Vaguserregung nur schwer eine weitere Herabsetzung der Schlagfrequenz erzielen lässt, haben wir mehrfach gemacht.

In den von uns beobachteten Fällen von atrioventriculärer Schlagfolge bei gesteigertem Vagustonus hatte die Durchschneidung des linken Vagus eine deutliche Steigerung der Schlagfrequenz des Herzens zur Folge, womit auch die atrioventriculären Schläge verschwanden. Dyspnoische Vaguserregung bewirkte zwar eine deutliche Herabsetzung der Schlagfolge, hierbei kam es jedoch nicht zum Auftreten der atrioventriculären Schlagfolge. So stieg in dem Versuch, von dem Fig. 6 herrührt, nach Durchschneidung des linken Vagus die Pulsfrequenz auf 120 in der Minute, in jenem Versuch, von dem Fig. 7 stammt, diese auf 105; in beiden Versuchen gelang es uns nicht mehr, durch dyspnoische Vaguserregung allein eine atrioventriculäre Schlagfolge auszulösen.



2. Entwickelung und Abklingen der unter dem Einfluss der extracardialen Herznerven entstandenen atrioventriculären Schlagfolge.

a) Bei Ausschaltung der Vaguswirkung durch Atropin.

Was unsere Beobachtungen bei faradischer Acceleransreizung an atropinisirten Tieren betrifft, so können wir sagen, dass es unter dem Einfluss einer linksseitigen Acceleransreizung oft binnen wenigen Schlägen zu einer derart erheblichen Verkürzung des Intervalles kommen kann, dass man eine atrioventriculäre Schlagfolge annehmen muss. Dieser mehr oder minder plötzlichen Verkürzung des Intervalles geht oft eine geringfügigere allmähliche Verkürzung voran, die man auf die allmähliche Zunahme der Ueberleitungsgeschwindigkeit in Folge Acceleransreizung zurückführen kann; so nimmt in Fig. 1, von der wir schon einmal gesprochen haben, die Grösse des Intervalles As—Vs während der Acceleransreizung allmählich von 0,087 Secunden auf 0,08 Secunden ab. Bei ↓ verkürzte sich nun das Intervall binnen 2 Schlägen auf 0,025 Secunden. Wenn man diese Stelle genau ausmisst, so liegen die Verhältnisse folgendermaassen: Bei dem Herzschlag mit dem As—Vs-Intervall von 0,05 Secunden erfolgt die Vorhofsystole genau in dem Rhythmus der vorangehenden Vorhofschläge, die Kammersystole erscheint hierbei ein wenig verfrüht, wodurch die erwähnte Verkürzung zu stande kommt; beim nächsten Schlage ist sowohl die Vorhofsystole, als die Kammersystole in Bezug auf den vorherbestehenden Rhythmus verfrüht.

Manchmal kann die starke Verkürzung, welche auf das Auftreten einer atrioventriculären Schlagfolge hinweist, mit einem Schlage auftreten. Im Beginn von Fig. 8, welche das Ende einer 15 Secunden lang andauernden linksseitigen Acceleransreizung darstellt, sieht man, dass das Intervall As—Vs durchschnittlich 0,075 Secunden beträgt. Bei ↓ verkürzt sich dieses Intervall mit einem Schlage auf 0,033 Secunden, die nächstfolgenden Schläge zeigen das nämliche Intervall. Bei dem ersten Schlage mit dem verkürzten Intervall kommt so wie in der vorher besprochenen Figur der Vorhof genau im Rhythmus der vorhergehenden Systolen, seine Kammersystole ist etwas verfrüht, beim nächsten Schlage kommt auch die Vorhofsystole etwas verfrüht mit Bezug auf den Rhythmus der vorhergehenden Systolen.

In dem Versuch mit dyspnoischer Erregung des linken Accelerans vollzog sich die Intervalländerung beim Uebergang der normalen in die atrioventriculäre Schlagfolge zumeist mehr allmählich wie in Fig. 2 und 3[1]). In beiden Fällen kam die Verkürzung zunächst dadurch zu Stande, dass bei gleichbleibender Vorhofsperiodenlänge sich die Kammerperioden verkürzten.

Die Art und Weise, wie die Rückbildung der atrioventriculären Schlagfolge vor sich gehen kann, ist in Fig. 9 zu sehen. Bei abnehmender

1) In Fig. 2 und 3 prägt sich der Beginn der Kammercontraction in einem Knick der Vorhofcurve aus, der bei normalem As—Vs-Intervall unmittelbar dem Gipfel der Vorhofscurve folgt, bei verkürztem Intervall in den Anfangstheil des aufsteigenden Schenkels der Vorhofscurve zu liegen kommt.

Frequenz der atrioventriculären Automatie, bei der das Intervall As—Vs 0,04 Secunden betrug, kommt es mit einem Schlage zu einer Verlängerung des Intervalles auf 0,09 Secunden.

Die Vorhofsystole, die diesem Herzschlag mit dem verlängerten Intervall entspricht, folgt auf die vorangehende in 0,6 Secunden, was fast genau der Dauer der unmittelbar vorangehenden Vorhofsperiode entspricht; die entsprechende Kammersystole kommt hierbei in Bezug auf den Rhythmus der vorangehenden Kammerschläge etwas verspätet.

In dem Versuch mit dyspnoischer Erregung des linken Accelerans war es uns nur einmal gelungen, die Rückbildung der atrioventriculären Automatie graphisch festzuhalten, leider bei einer sehr langsamen Rotationsgeschwindigkeit der Trommel des Kymographions. In Folge dessen können wir auf Grund dieser Curve, die wir deshalb auch nicht abbilden, nichts aussagen über die näheren Details des Verhaltens des As—Vs-Intervalles, sondern nur feststellen, dass diese Rückbildung auf der Höhe der Frequenz der atrioventriculären Automatie erfolgte und die ohne eine bei dem langsameren Gange der Trommel nachweisbare plötzliche Frequenzänderung einsetzende normale Schlagfolge eine noch weiterhin wachsende Frequenz zeigte.

b) Combinirte Erregung des Accelerans und Vagus.

Wir wenden uns zunächst der Besprechung der Entwickelung und Rückbildung der atrioventriculären Automatie bei jenen Fällen zu, in denen die Reizung des linken Accelerans während einer dyspnoischen Erregung des rechten Vagus erfolgte. Wie bei der Besprechung der diesbezüglichen Verhältnisse am atropinisirten Tier, haben wir auch hier zweierlei zu erörtern: nämlich erstens, wie sich beim Uebergang das Intervall As—Vs bezw. a—cp ändert, zweitens wie sich dabei die Frequenz verhält.

Fig. 10, 11, 12, 13, 14, 15 bieten ein Beispiel dafür, dass in Folge linksseitiger Acceleransreizung während dyspnoischer Vaguserregung ganz plötzlich eine atrioventriculäre Automatie mit nahezu constant bleibendem Intervall a—cp auftreten kann.

In Fig. 10 sieht man zunächst eine ganz allmähliche Abnahme der Pulsfrequenz in Folge der dyspnoischen Vaguswirkung, trotz der gleichzeitigen Reizung des Accelerans. Bei ↓ tritt mit einem Schlage eine atrioventriculäre Schlagfolge ein. Man erkennt dies daraus, dass die erste Welle des Venenpulses stark vergrössert ist und nahezu gleichzeitig mit dem entsprechenden Pulse beginnt. Die Vorhofsperiode, welche der dem atrioventriculären Schlage entsprechenden Vorhofsystole vorangeht, ist deutlich länger als die ihr vorangehende Vorhofsperiode; die Kammerperiode, welche der dem atrioventriculären Schlage entsprechenden Kammersystole vorangeht, ist etwas kürzer als die vorangehende Kammerperiode. Die erste zwischen zwei atrioventriculären Schlägen gelegene Vorhofsperiode ist kürzer als die letzte zwischen zwei normalen Schlägen gelegene Vorhofsperiode. Die nächsten atrioventriculären Schläge folgen mit zunehmender Frequenz.

In Fig. 11 wurde die durch die dyspnoische Vaguserregung herab-



gesetzte Frequenz einige Secunden nach Beginn der Reizung des linken Ganglion cerv. inf. beschleunigt, ohne jedoch die Höhe der Pulsfrequenz im Beginn des Aussetzens der künstlichen Ventilation zu erreichen, wobei das Intervall a—cp sich ganz allmählich verkürzte. Während dieser Beschleunigung kam es bei ⇓ plötzlich zum Auftreten einer atrioventriculären Schlagfolge, die sich durch Veränderung des Venenpulses in derselben Weise documentirte, wie wir dies bei Besprechung der vorhergehenden Figur erörtert haben. Auch hier ist die Vorhofsperiode, welche der dem atrioventriculären Schlage entsprechende Vorhofsystole vorangeht, deutlich länger als die vorhergehende Periode, die ihm vorangehende Kammerperiode etwas kürzer als die ihr vorausgehende. Die dem ersten atrioventriculären Schlage folgende Vorhofsperiode ist bereits kürzer als die dem letzten Normalschlag vorangehende Periode. Auch hier folgen die weiteren atrioventriculären Schläge mit zunehmender Frequenz.

In Fig. 12 ist die Pulsfrequenz der normalen Schläge, die dem ersten atrioventriculären Schlage vorangingen, in Folge der während der dyspnoischen Vagusreizung vorgenommenen Acceleransreizung nur ganz wenig geringer wie vor Beginn der dyspnoischen Vagusreizung vorgenommenen Acceleransreizung nur ganz wenig geringer wie vor Beginn der dyspnoischen Vaguserregung. Die Vorhofsperiode, welche der dem ersten atrioventriculären Schlag entsprechenden Vorhofsystole voranging, zeigte genau dieselbe Länge, wie die der vorangehenden Periode; die ihm vorangehende Kammerperiode ist selbstverständlich kürzer als die ihr vorausgehende. Die dem ersten atrioventriculären Schlage folgende Vorhofsperiode war deutlich verkürzt gegenüber der vorangehenden.

In Fig. 13 kommt es gleichfalls zum Auftreten des ersten atrioventriculären Schlages, nachdem wie in beiden vorher besprochenen Figuren die in Folge dyspnoischer Vaguserregung herabgesetzte Pulsfrequenz durch die im Verlaufe der Vaguserregung vorgenommene Acceleransreizung wieder angestiegen war. Die dem ersten atrioventriculären Schlag vorangehende Vorhofsperiode ist, wie in Fig. 10 und 11, länger als die ihr vorangehende Vorhofsperiode, die dem atrioventriculären Schlage vorangehende Kammerperiode ist jedoch nicht kürzer als die ihr vorausgehende Kammerperiode wie in allen beschriebenen Figuren, sondern länger, gleich lang wie das Intervall zwischen den beiden ersten atrioventriculären Schlägen. Schon mit dem dritten atrioventriculären Schlage verlangsamt sich die Frequenz der atrioventriculären Automatie.

In allen den hier besprochenen Figuren trat atrioventriculäre Automatie während der Dauer der Acceleransreizung auf. In Fig. 14 kam es erst nach Ende der Acceleransreizung zu einer atrioventriculären Automatie; die in Folge der Acceleransreizung gesteigerte Frequenz der normalen Schläge war höher als die Frequenz bei Beginn des Aussetzens der künstlichen Ventilation, die dem atrioventriculären Schlage vorangehende Vorhofsperiode ist deutlich länger als die ihr vorangehende, ebenso ist auch die dem atrioventriculären Schlage vorangehende Kammerperiode länger als die ihr vorangehende. Auf die bei den nächsten atrioventriculären Schlägen auftretenden Erscheinungen werden wir an einer anderen Stelle eingehen.



In Fig. 15 wurde 6 Secunden nach Aussetzen der künstlichen Ventilation, welche innerhalb dieser Zeit noch zu keiner Herabsetzung der Schlagfrequenz geführt hatte, das linke Ganglion cerv. inf. bei R. A. 6 gereizt. Es kam zunächst zu einer Verlangsamung des Vorhofsrhythmus, bedingt durch gleichzeitige Erregung von Vagusfasern, bei 0 und bei 00 kam es zu einem Kammersystolenausfall. Nach Beendigung der Acceleransreizung kam es während der durch die gleichzeitige Vagusreizung herabgesetzten Frequenz bei ↓ mit einem Schlage zum Auftreten der atrioventriculären Schlagfolge, wobei Vorhof und Kammer nahezu gleichzeitig schlugen; nicht nur die dem ersten atrioventriculären Schlage vorangehende Kammerperiode, sondern auch die ihm vorangehende Vorhofsperiode ist im Hinblick auf die Länge der unmittelbar vorangehenden Kammer- bezw. Vorhofsperiode deutlich verkürzt.

Aus den hier gegebenen Beispielen geht hervor, dass in Fällen, in denen die in Folge linksseitiger Acceleransreizung während dyspnoischer Vaguserregung auftretende atrioventriculäre Automatie mit einem Schlage einsetzt, verschiedene zeitliche Verhältnisse vorliegen können, insofern als der erste atrioventriculäre Schlag sowohl mit seiner Vorhof- wie Kammersystole in Bezug auf den Rhythmus der unmittelbar vorangehenden normalen Schläge verfrüht oder verspätet auftreten kann, oder nur mit der Kammersystole verfrüht in Erscheinung treten kann, während er sich mit seiner Vorhofssystole in den Rhythmus der vorangehenden normalen Vorhofssystolen einfügt. Es geht aus den angeführten Beispielen weiter hervor, dass es während der dyspnoischen Vaguserregung zum plötzlichen Auftreten der atrioventriculären Automatie kommen kann, sowohl, wenn trotz der Acceleransreizung die Pulsfrequenz beständig absinkt, als auch, wenn in Folge der Reizung die Pulsfrequenz wieder im Anstieg begriffen ist, wobei die letztere einen Werth zeigen kann, der entweder grösser oder geringer ist als der Werth vor Beginn der dyspnoischen Vaguserregung. Die Frequenz der ersten Schläge der atrioventriculären Automatie kann sowohl grösser wie niediger sein als die Frequenz der letzten Normalschläge.

In manchen Fällen kam es zu der das Vorhandensein einer atrioventriculären Schlagfolge anzeigenden Intervallverkürzung mehr allmählich. Oefters kam die allmähliche Intervallverkürzung dadurch zu Stande, dass bei gleichbleibender Länge der Vorhofsperiode sich die Kammerperiode immer mehr verkürzte. Mitunter war jedoch die allmähliche Intervallverkürzung von keiner gesetzmässigen Aenderung der Länge der Vorhofs- und Kammerperioden begleitet. So tritt in Fig. 16 am Ende einer Acceleransreizung eine allmähliche Verkürzung des Intervalles a—cp von 0,075 Secunden auf 0,06, 0,04 und weiter auf 0,015 Secunden ein; hierbei ist die Länge der dem atrioventriculären Schlage mit dem a—cp Intervall 0,04 Secunden vorangehende Vorhofsperiode und Kammerperiode gegenüber der Periode der unmittelbar vorangehenden normalen Schläge verlängert, die Vorhofsperiode mehr als die Kammerperiode, die Verlängerung der Letzteren ist kaum angedeutet. Die dem atrioventriculären Schlage mit dem a—cp Intervall 0,015 Sec. vorangehende Vorhofsperiode ist etwas länger als die ihr vor-



ausgehende Vorhofsperiode; die ihm vorangehende Kammerperiode ist ungefähr gleich lang wie die ihr vorausgehende. In Fig. 17 kommt es gleichfalls am Ende einer Acceleransreizung ganz allmählich zu einer Verkürzung des Intervalles a—cp von 0,08 Sec. auf 0,05 und weiter 0,03; die Intervallverkürzung 0,05 Sec. kommt dadurch zu Stande, dass sich bei gleichbleibender Vorhofsperiodenlänge nur die Kammerperiode verkürzt. Bei dem nächsten Herzschlage, der ein Intervall a—cp von 0,03 Sec. Länge hat, erscheint sowohl Vorhofs- wie Kammersystole verfrüht. Auf die zwei atrioventriculären Schläge mit dem a—cp Intervall 0,03 Sec. folgen zwei Herzschläge mit normaler Succession von Vorhof und Kammer (a—cp Intervall 0,07 Sec.), denen zwei Herzschläge mit dem verkürzten Intervall 0,05 Sec. (a, b), einer mit dem Intervall von 0,03 Sec. (c) folgt. Bei dem Auftreten des Herzschlages (a) kommen sowohl Vorhof wie Kammer verfrüht; die dem Herzschlag (a) folgende Vorhofsperiode ist fast ebenso lang wie die ihm vorangehende, die ihm folgende Kammerperiode deutlich länger als die ihm vorangehende. Die dem Herzschlag (b) folgende Vorhofs- und Kammerperiode ist länger als die ihm vorausgehende Vorhofs- beziehungsweise Kammerperiode, wobei die dem Herzschlage b folgende Vorhofsperiode länger ist als die ihm folgende Kammerperiode.

Aus dem zweiten Fall der beschriebenen Figur sehen wir, dass die allmähliche Verkürzung des Intervalles a—cp dadurch zu Stande kommt, dass bei gleichzeitiger Aenderung der Vorhofs- und Kammerperiode einmal die Kammerperiode sich mehr verkürzt als die Vorhofsperiode, das andere Mal die Vorhofsperiode sich mehr verlängert als die Kammerperiode, die allmähliche Verkürzung also nichts mit der zunehmenden Verkürzung der Kammerperioden bei gleichbleibender Vorhofsperiodenlänge zu thun hat.

Beispiele für die Art und Weise, wie sich die durch Acceleransreizung während dypnoïscher Vaguserregung entstandene atrioventriculäre Schlagfolge im weiteren Verlaufe der dyspnoïschen Vaguserregung wieder zurückbildet, sind in Figg. 10, 18, 19, 12, 11 zu sehen. In Fig. 10, 18 und 19 erfolgt der Uebergang in die normale Schlagfolge ganz plötzlich mit einem Schlage, in Fig. 10 noch während der Acceleransreizung. In Fig. 10 findet vor dem Uebergang in die normale Schlagfolge keine Herabsetzung der atrioventriculären Schlagfrequenz statt, während in Fig. 18 eine solche zu sehen ist; bemerkenswerth ist, dass die letzten beiden atrioventriculären Schläge in Fig. 18, wie man aus der Configuration der Venencurve erkennen kann, einen anderen Ausgangspunkt haben als die vorhergehenden, einen Ausgangspunkt, der, wie sich aus der umgekehrten Succession von Vorhof und Kammer ergiebt, viel weiter kammerwärts gelegen sein muss. Sowohl in Fig. 10 wie 18 geht dem ersten normalen Schlage eine lange Pause voran; die übrigen normalen Schläge erfolgen mit sehr niedriger Frequenz.

In Fig. 19 nimmt auch die Frequenz der atrioventriculären Automatie vor dem Uebergang in die normale Schlagfolge etwas ab, das Auftreten der normalen Schlagfolge in Fig. 19 unterscheidet sich jedoch von dem in Fig. 10 und 18 dadurch, dass die dem ersten Normalschlag voran-

gehende Vorhofsperiode verkürzt ist im Vergleich zu der ihr vorangehenden Periode; die dem ersten Normalschlag entsprechende Kammerperiode fügt sich fast genau in den Rhythmus der atrioventriculären Kammerschläge. Auch der zweite und dritte Normalschlag erscheint mit einer höheren Frequenz als die, welche am Ende der atrioventriculären Schlagfolge bestand. Erst die folgenden Normalschläge zeigen eine niedere Frequenz Frequenz als die letzten atrioventriculären Schläge.

Ein allmählicher Uebergang ist in Fig. 12 zu sehen, man kann hier nicht angeben, an welcher Stelle die normale Schlagfolge wieder einsetzt. Die Frequenz nimmt während des allmählichen Ueberganges ab. Dieselben Verhältnisse sieht man auch in Fig. 11.

Die Intervalländerung bei der Rückbildung einer atrioventriculären Automatie während dyspnoïscher Vaguserregung kann also sowohl plötzlich wie allmählich erfolgen. Dem plötzlichen Uebergang kann eine Frequenzabnahme der atrioventriculären Schlagfolge vorangehen, wobei mitunter verlangsamte Schläge von einem näher der Kammer gelegenen Punkte ausgehen. Der erste Normalschlag kann einerseits nach einer langen Pause, andererseits auch mit einer Verkürzung der ihm vorangehenden Vorhofsperiode einsetzen. Entwicklung und Rückbildung einer atrioventriculären Automatie, die durch Combination einer linksseitigen faradischen Acceleransreizung und rechtsseitigen faradischen Vagusreizung bedingt ist, zeigen Fig. 20 und 5. In beiden Figuren tritt die atrioventriculäre Schlagfolge plötzlich während der durch die Vagusreizung bedingten Herabsetzung der Pulsfrequenz auf. In Fig. 20 verschwindet sie auch ganz plötzlich, sowie sich der Puls wieder zu beschleunigen anfängt. In Fig. 5 verschwindet sie mehr allmählich, dem ersten Schlag nach dem Ende der Vagusreizung entspricht ein Intervall 0,04, den folgenden Herzschlägen ein solches von 0,05, 0,07, 0,09.

c) Bei gesteigertem Vagustonus.

Es lag nicht in unserer Absicht die Art und Weise zu studieren, in der bei faradischer und dyspnoïscher Vaguserregung atrioventriculäre Schlagfolge auftritt; wir wollen hier nur einige Bemerkungen machen über die Erscheinungsweise der atrioventriculären Schlagfolge bei einem durch Morphin gesteigerten Vagustonus. Wie wir schon hervorgehoben haben, vollzieht sich bei gesteigertem Vagustonus das Auftreten vereinzelter atrioventriculärer Schläge, sowie das Erscheinen und Verschwinden einer Reihe solcher Schläge vielfach ohne bedeutende Aenderung der Pulsfrequenz; misst man solche Curven jedoch genau aus, so zeigt sich, dass dem Auftreten eines atrioventriculären Schlages meistens eine mehr oder minder deutliche Verlängerung der Vorhofs-, oft auch der Kammerperiode vorangeht, während beim Auftreten eines Schlages mit normalem As—Vs-Intervall nach einem atrioventriculären Schlage oft eine Verkürzung der dem Schlag mit normalen As—Vs-Intervall vorangehenden Vorhofs- sowie auch Kammerperiode zu beobachten ist.

Zur Erklärung des eben Gesagten sei auf die schon einmal besprochenen Fig. 6 und 7 verwiesen, ferner auf Fig. 21, auf der man unter dem Einfluss eines gesteigerten Vagustonus atrioventriculäre und normale



Schlagfolge mehrfach wechseln sieht. In Fig. 21 sieht man, dass jedesmal beim Uebergang von der normalen zur atrioventriculären Schlagfolge die dem ersten atrioventriculären Schlage vorangehende Vorhofs- und Kammerperiode verlängert ist, gegenüber der dem letzten Schlag mit normalem As—Vs-Intervall vorangehenden Vorhofs- bezw. Kammerperiode (bei ×), ferner, dass beim Uebergang von der atrioventriculären zu der normalen Schlagfolge an der Stelle 1 und 2 eine Verkürzung der dem Schlag mit normalem As—Vs-Intervall vorangehenden Vorhofs- und Kammerperiode gegenüber der dem letzten atrioventriculären Schlag vorangehenden Vorhofs -und Kammerperiode eintritt. Bei 3 liegen die Verhältnisse insofern anders, als der Schlag mit normalem As—Vs-Intervall nicht verfrüht eintritt. Wir möchten darauf hinweisen, dass bei 1 und 3 das Verschwinden, bei 3 das Wiederauftreten der für die atrioventriculäre Schlagfolge charakteristischen Intervallverkürzung succesiv erfolgte.

3. Höhe der Frequenz der unter dem Einfluss der Erregung der extracardialen Herznerven auftretenden atrioventriculären Automatie.

Wenn am atropinisirten Thiere nach Reizung des linken Accelerans eine atrioventriculäre Automatie auftrat, so kam es während der atrioventriculären Schlagfolge, wenn wir von dem einen auf Seite 394 erwähnten Falle absehen, stets zu einer Frequenzsteigerung. Oft verhielt es sich so, dass die Frequenz der ersten Schläge der atrioventriculären Automatie nur mässig beschleunigt war gegenüber der Frequenz der letzten normalen Schläge und sich erst im weiteren Verlauf der atrioventriculären auf einen höheren Werth steigerte. In den Fällen unserer Beobachtung war dem Auftreten der ersten atrioventriculären Schläge keine Frequenzsteigerung der normalen Schläge vorausgegangen. Wir wollen hier nicht auf die in unseren Versuchen beobachteten absoluten Werthe der Frequenzsteigerung eingehen, weil wir, wie schon oben erwähnt, die Acceleransreizungen nach Atropinisirung stets am Ende der lang andauernden Versuche gemacht haben, sich die Versuchsthiere daher schon in einem weniger guten Zustande befanden. In einzelnen Versuchen beobachteten wir, dass sich die atrioventriculäre Automatie vor dem Abklingen etwas verlangsamte.

Bei der während einer dyspnoischen Vaguserregung in Folge Acceleransreizung aufgetretenen atrioventriculären Automatie war schon die Frequenz der ersten Schläge meist grösser als die der vorausgehenden normalen Schläge; im weiteren Verlaufe der atrioventriculären Automatie stieg ihre Frequenz oft über den Werth der vor dem Aussetzen der künstlichen Ventilation bestehenden Frequenz an, trotz des Weiterbestehens der dyspnoischen Vaguserregung (Figg. 11, 12, 15, 22 und 26).

In manchen Fällen war die Frequenz der während dyspnoischer Vaguserregung einsetzenden atrioventriculären Automatie niedriger als die Frequenz der unmittelbar vorangehenden in Folge der Acceleranserregung mit zunehmender Beschleunigung erfolgenden Normalschläge (Figg. 14, 13). Auch in den letzteren Fällen stieg die Frequenz der atrioventriculären Automatie in ihrem weiteren Verlauf noch an. Bei



Abklingen der während dyspnoischer Vaguserregung durch Accelerans-reizung ausgelösten atrioventriculären Automatie konnte man wiederholt eine Herabsetzung der Frequenz beobachten. Das Maximum der Frequenz dieser atrioventriculären Automatie bewegt sich durchschnittlich zwischen 170—200; in dem einen Falle betrug es 360 in der Minute (Fig. 26).

Die Beziehung der Höhe der Frequenz zur Dauer der dyspnoischen Vaguserregung einerseits, der Stärke und Dauer der faradischen Accelerans-reizung anderseits haben wir nicht eigens untersucht; soweit wir jedoch nach dem uns vorliegenden Material einen Schluss ziehen können, ist der Moment des Eintritts sowie die Höhe der Frequenz in weitem Maasse unabhängig von der Dauer und Stärke der faradischen Accelerans-reizung.

Die atrioventriculären Automatien, die dadurch entstanden, dass während des Bestandes einer linksseitigen Acceleranserregung eine faradische Vagusreizung vorgenommen wurde, zeigten stets eine niedrige Frequenz. Ebenso pflegen die atrioventriculären Automatien niedere Frequenzen zu zeigen, die durch Vaguserregung allein ohne Combination mit einer faradischen linksseitigen Acceleranserregung entstanden sind, sei es, dass es sich um eine faradische Vaguserregung, eine dyspnoische Vaguserregung oder um eine Steigerung des Vagustonus durch Morphin handelt. Im letzteren Falle ist bemerkenswerth, dass während eines gesteigerten Vagustonus sich die Perioden atrioventriculärer Schlagfolge von denen normaler Schlagfolge bezüglich der Frequenz meistens nur wenig unterscheiden.

4. Aenderungen im Ausgangspunkte des Ursprungsreizes während der durch Erregung der extracardialen Herznerven ausgelösten atrioventriculären Automatie.

Aenderung des Ausgangspunktes des Ursprungsreizes werden uns erkenntlich durch Aenderungen des Intervalles As—Vs bezw. a—cp. Intervalländerungen, welche bei der Entwickelung und Rückbildung der atrioventriculären Automatie zu beobachten waren, haben wir in einem früheren Kapitel bereits beschrieben und werden sie in einem späteren Kapitel gelegentlich der Discussion der Anschauung anderer Autoren nochmals besprechen. Hier wollen wir vor Allem die während des Bestandes einer atrioventriculären Automatie beobachteten Intervalländerungen, die auf eine Aenderung im Ausgangspunkte des Ursprungsreizes hinweisen, besprechen. Am atropinisirten Thiere konnten wir in den Fällen unserer Beobachtungen niemals sehen, dass es während des Bestandes einer atrioventriculären Automatie zu einer Aenderung des Ausgangspunktes des Ursprungsreizes kam. Alle diesbezüglichen Beobachtungen wurden bei den während dyspnoischer Vaguserregung oder in Combination mit faradischer Vagusreizung ausgelösten atrioventriculären Automatien gemacht.

Sehr häufig machten wir in diesen Fällen eine Beobachtung, für die Fig. 10 ein Beispiel abgiebt. An der mit x bezeichneten Stelle traten ganz unvermittelt zwei besonders lange Arterienpulsperioden auf; die



diesen Perioden folgenden Pulse waren deutlich verkleinert. Auch noch die dem zweiten verkleinerten Pulse folgende Periode war merkbar verlängert. Betrachtet man den Venenpuls, so sieht man, dass entpsrechend dem ersten verkleinerten Puls die c-Welle der a-Welle vorangeht, also dass der Ausgangspunkt des Ursprungsreizes weiter gegen die Kammer gerückt ist. Der dem zweiten verkleinerten Pulse und der dem darauf folgenden Pulse entsprechende Venenpuls unterscheidet sich nicht wesentlich in seiner Configuration von den übrigen Venenpulsen während der atrioventriculären Automatie. Die Verkleinerung der beiden Arterienpulse kann nicht auf die veränderte Succession von Vorhof und Kammer bezogen werden, denn diese Succession ist nur zur Zeit des ersten verkleinerten Pulses verändert gegenüber der bei den übrigen Schlägen der atrioventriculären Automatie bestehenden Succession; wir können deshalb diese Verkleinerung der Pulse nur auf eine Abschwächung der diese Pulse erzeugenden Kammercontractionen beziehen.

Eine ganz ähnliche Erscheinung sieht man häufig beim Abklingen der atrioventiculären Automatie, wie z. B. in Fig. 18. In Fig. 14 sieht man dieselbe Erscheinung gleich auch nach den ersten Schlägen einer atrioventriculären Automatie auftreten.

Während wir soeben Fälle besprochen haben, bei denen es während atrioventriculärer Automatie zu Aenderungen in dem Ausgangspunkte des Ursprungsreizes in dem Sinne gekommen war, dass der Ursprungsreiz stellenweise von einem der Kammer näher gelegenen Orte ausging, wollen wir nun ein Beispiel besprechen, das zeigt, dass im Verlaufe atrioventriculärer Automatie auch derartige Aenderungen im Ausgangspunkte der atrioventriculären Automatie vorkommen können, dass bei einer Schlagfolge, die durch einen ziemlich weit in der Kammer gelegenen heterotopen Ursprungsreiz verursacht wird, der Ursprungsreiz stellenweise von einem mehr dem Vorhof zu gelegenen Orte, wahrscheinlich von der normalen Reizbildungsstelle, ausgeht. In Fig. 22 sehen wir bei dyspnoischer Vaguserregung im Anschluss an eine während der künstlichen Ventilation vorgenommene, 10 Secunden andauernde faradische Reizung des Ganglion cervicale inferius, infolge deren eine Beschleunigung der Fulsfrequenz von ca. 150 auf 240 in der Minute eintrat, eine atrioventriculäre Automatie entstehen, bei der die Kammer vor dem Vorhof schlägt. Man sieht, dass das Intervall a—cp sich allmählich verkürzt; bei dem 14., 15., 16. Schlage confluirt die a-Welle mit der c-Welle fast vollständig zu einer einzigen Erhebung, von dem 17. Schlage an zeigt der Venenpuls plötzlich eine ganz andere Form, er besteht aus zwei hohen Wellen, während der dem vorangehenden Herzschlage entsprechende Venenpuls nur aus einer Welle besteht. Die erste von den beiden Wellen in dem dem 17. Herzschlag entsprechenden Venenpuls geht etwa 0,025 Sec. dem Carotispuls voran, ein zeitliches Verhältniss, durch welches sie als c-Welle charakterisirt erscheint. Die verhältnissmässig geringe Grösse der c-Welle des 17. Schlages macht es unwahrscheinlich, dass in ihr auch eine a-Welle enthalten ist, d. i., dass hier Vorhof und Kammer sich gleichzeitig contrahirt haben. Die enorme Vergrösserung der zweiten Welle des Venenpulses weist vielmehr darauf hin, dass sich an der Genese dieser Wellen



der Vorhof betheiligt, dass also hier die Kammer vor dem Vorhof schlägt. Die Ursache dafür, dass bei den dem ersten rückläufigen Herzschlage folgenden Schlägen die c-Welle viel grösser ist, als bei diesem Schlag, lässt sich vielleicht durch die zunehmende Stauung im rechten Vorhofe während des Bestandes der atrioventriculären Schlagfolge erklären. Die Umkehr der Schlagfolge setzt mit einer Verkürzung der Kammerperiode ein, die sich in einem vorzeitigen Pulse äussert. Die Frequenz der Schläge mit umgekehrter Succession ist deutlich langsamer als die der ihr vorangehenden Normalschläge. Nach dem 5. Schlage, der eine umgekehrte Succession von Vorhof und Kammer zeigt, beschleunigt sich der Puls ein wenig, wobei sich das Venenpulsbild ändert, insofern als die Kammer- und Vorhofswelle allmählich zu einer einzigen Erhebung confluirt. Während die Pulsperioden weiterhin annähernd gleich bleiben, verkürzt sich bei ↓ die Vorhofsperiode, und es erfolgt ein Herzschlag, bei dem die Kammer in einem Intervall, das etwa dem vor Auftreten der atrioventriculären Schlagfolge vorhandenen Intervalle entspricht, auf den Vorhof folgt. Beim nächsten Schlage wird dss Intervall a—cp[1]) bedeutend kürzer, bei dem folgenden ist der Anstieg des Venen- und Carotispulses gleichzeitig, bei dem weiter folgenden geht wieder die c-Welle der a-Welle voran. Eine derartige Unterbrechung der atrioventriculären Schlagfolge mit umgekehrter Succession durch Schläge mit normaler Succession wurde während der lange Zeit bestehenden Heterotopie mehrmals beobachtet.

Diese merkwürdige Erscheinung des Wechsels der Succession von Vorhof und Kammer wurde auch noch beobachtet, nachdem man den Thorax eröffnet hatte und wiederum eine dyspnoische Vaguserregung mit einer linksseitigen Acceleransreizung combinirte. Es sei hier auf Fig. 23 verwiesen. Die Frequenz des Herzschlages ist hier sehr hoch, ca. 262 in der Minute, das Intervall As—Vs beträgt etwa 0,1 Sec., mehrere Secunden nach dem gleichzeitig mit dem Beginn der Registrirung erfolgten Aussetzen der künstlichen Ventilation wurde das linke Ganglion cerv. inf. bei R. A.5 gereizt. Ungefähr gleichzeitig mit dem Beginn der Reizung tritt eine Herabsetzung der Pulsfrequenz ein, die durch die dyspnoische Vaguserregung, wahrscheinlich aber auch durch Mitreizung von Vagusfasern bedingt ist. Sehr bald nach Sistirung der Acceleransreizung tritt eine Vergrösserung der Suspensionscurve des Vorhofes und der Kammer ein, gleichzeitig eine Zunahme der Frequenz und der Höhe des Pulses und eine Steigerung des Druckes in der Carotis auf, der eine Abnahme der Grösse der Suspensionscurve des Vorhofes und der Kammer, gleichzeitig mit einer Abnahme der Frequenz und Grösse des Pulses und Senkung des Druckes in der Carotis folgt. Der beschriebene Wechsel der Grösse der Suspensionscurve, der Frequenz und der Grösse des Pulses, sowie der Höhe des Carotisdruckes wiederholt sich nun periodisch. Die einzelnen Perioden unterscheiden sich durch die Anzahl der Herzschläge,

1) Wir machen hier aufmerksam, dass jeder Carotispulserhebung eine kleine Zacke vorangeht, die nichts mit dem Vorhof zu thun hat, da sie auch bei jenen Pulsen vorhanden ist, denen eine umgekehrte Succession von Vorhof und Kammer entspricht.



die auf die beiden Phasen fallen. Bei der ersten Periode sind die Grössenschwankungen der Vorhofsuspensionscurve nicht so deutlich ausgeprägt, wie bei den folgenden.

Misst man das Intervall As—Vs innerhalb eines Cyclus aus, so erkennt man, dass sich im Verlaufe der absteigenden Phase eine Aenderung dieses Intervalles einstellt, die auf eine atrioventriculäre Schlagfolge hindeutet. Diese Verkürzung bleibt auch während des ersten Schlages oder der ersten Schläge der aufsteigenden Phase bestehen. Im ersten Cyclus kommt es nur zu einer Verkürzung des Intervalles As—Vs bis auf Null, in den übrigen Cyclen tritt auch eine umgekehrte Succession auf, wobei es zu Intervallen Vs—As kommt, die gleich oder sogar länger sind, als es der normalen Ueberleitungszeit vor der dyspnoischen Vaguserregung entspricht. Eine vergleichende Betrachtung der Veränderungen der Grösse der Kammersuspensionscurve und der Veränderungen der Dauer des Intervalles As—Vs ergiebt, dass die Verkleinerung der Suspensionscurve nicht allein bedingt ist durch die Veränderungen der Succession von Vorhof und Kammer, denn es kann eine hochgradige Verkleinerung der Kammersuspensionscurve eintreten, ohne dass eine nennenswerthe Verkürzung des Intervalles As—Vs miteinhergeht. Dafür besteht ein ganz gesetzmässiger Connex zwischen Verkleinerung der Kammer bezw. Vorhofsuspensionscurve und Herabsetzung der Schlagfrequenz.

Im Hinblick darauf, dass in dem hier beschriebenen Beispiel das Intervall As—Vs sich beständig ändert, muss man die Frage aufwerfen, ob diese Aenderungen bedingt sind durch successive Aenderungen im Ausgangspunkt der Ursprungsreize oder aber durch eine Dissociation von Vorhof und Kammer.

Gegen die Auffassung der in Rede stehenden Aenderung des Intervalles As—Vs als Dissociation kann man Folgendes anführen: Erstens die Zahl der Ventrikelschläge entspricht stets genau der Zahl der Vorhofschläge. Wir haben die periodischen Schwankungen der Succession oft lange Zeit hindurch registrirt, wir haben niemals feststellen können, dass die Zahl der Vorhof- und Kammercontraction nicht übereingestimmt hätte. Zweitens: das Intervall As—Vs bezw. Vs—As hat an keiner Stelle einen Werth, der nicht mit einer normalen, atrioventriculären oder rückläufigen Schlagfolge vereinbar gewesen wäre. Wir glauben deshalb, die hier beschriebenen Intervalländerungen thatsächlich als den Ausdruck einer Aenderung des Ausgangspunktes des Ursprungsreizes, nicht aber als Ausdruck einer Dissociation auffassen zu müssen.

Auf den häufigen Wechsel atrioventriculärer bezw. retrograder und normaler Schlagfolge unter dem Einfluss des Morphins bei erhaltenen Vagi haben wir schon aufmerksam gemacht. Hier möchten wir nur hervorheben, dass unter diesen Bedingungen sehr häufig auch Aenderungen im Ausgangspunkte des Ursprungsreizes während des Bestehens einer atrioventriculären Automatie zu beobachten sind. Ein Beispiel hierfür bietet Fig. 24. Wenn wir in dieser Figur die Configuration der einzelnen Venenpulse genau studiren, so sehen wir, dass zwar jedem Arterienpuls zwei Venenwellen entsprechen, von denen die erste nahezu



gleichzeitig mit dem Arterienpuls ansteigt; bei den verschiedenen Pulsen gestalten sich jedoch die zeitlichen Beziehungen sowie die Grössenverhältnisse dieser beiden Wellen verschieden. So sieht man z. B. bei a, dass die erste Welle sehr gross, dabei verhältnissmässig schmal ist, die zweite Welle, die viel kleiner ist, ihr in einem Intervall von 0,15 Secunden folgt. Nach unseren Erfahrungen über die Gestaltung des Venenpulses bei Successionsänderungen von Vorhof und Kammer müssen wir annehmen, dass die erste Welle eine a-Welle darstellt, welche mehr oder minder gleichzeitig mit der Kammercontraction anhebt, die zweite Welle eine vs-Welle repräsentirt. Bei b entsprechen dem Arterienpuls gleichfalls zwei Wellen, von denen die erstere, die bedeutend grösser ist, der letzteren in einem nur wenig grösseren Intervalle vorangeht als bei a. Vergleicht man die erste Welle des Venenpulses bei b mit der entsprechenden Welle bei a, so erkennt man, dass erstere etwas niedriger und bedeutend breiter ist; dies deutet darauf hin, dass hier zwar auch eine mehr oder minder gleichzeitige Schlagfolge von Vorhof und Kammer besteht, dass diese Succession jedoch anderer Art ist als bei a, wodurch die a- und c-Welle in einer etwas veränderten Form confluiren. Die zweite kleinere Welle muss auch hier als vs-Welle aufgefasst werden. Bei c, d und e ist die zweite Welle des Venenpulses erheblich grösser als die erste, die viel kleiner ist als die erste Welle bei a und b, und folgt der ersteren in einem viel kleineren Intervall; auch ist die der zweiten Welle bei c, d und e eine ganz andere als bei a und b. Wenn man alle diese Thatsachen berücksichtigt, wird man bei c, d und e die erste Welle als c-Welle, die zweite Welle als a-Welle auffassen müssen; bei d und e geht die vs-Welle wohl in der a-Welle auf, bei c sieht man sie als kleine Zacke der a-Welle folgen. Vergleicht man nun die Intervalle zwischen der c- und a-Welle bei c, d und e, so erkennt man, dass diese Intervalle von sehr verschiedener Grösse sind, woraus hervorgeht, dass bei den verschiedenen Herzschlägen das Intervall Vs—As sehr verschieden gross war.

Daran anschliessend sei noch Fig. 25 besprochen. Auf dieser Figur sieht man eine atrioventriculäre Automatie, die ganz regelmässig nach jedem zweiten Schlage durch einen vorzeitigen Schlag von vormaler Succession unterbrochen wird. Wir sehen, dass in diesem Falle der an wahrscheinlich normaler Stelle entstehende Ursprungsreiz einen Extrareiz während des Bestandes einer atrioventriculären Automatie darstellt.

5. Periodische Schwankung der Frequenz während atrioventriculärer Automatie.

Periodische Schwankungen der Frequenz, die mit Aenderungen des Ausgangspunktes der Ursprungsreize einhergehen, haben wir schon in Fig. 23 beschrieben. Hier wollen wir ein Beispiel dafür geben, dass im Verlaufe einer während dyspnoischer Vaguserregung durch linksseitige Acceleransreizung ausgelösten atrioventriculären Automatie auch periodische Schwankungen der Frequenz auftreten können, bei denen sich Aenderungen des Ausgangspunktes des Ursprungsreizes zum mindesten nicht deutlich nachweisen lassen. Wir verweisen auf Fig. 26, die dem

gleichen Versuche entnommen ist, wie Fig. 22 und 23; Fig. 26 wurde einige Minuten früher aufgenommen als Fig. 22. Es ist bemerkenswerth, dass in diesem Versuch die während dyspnoischer Vaguserregung durch Acceleransreizung ausgelöste atrioventriculäre Automatie erst periodische Schwankungen der Frequenz ohne deutlich nachweisbare Aenderung des Ausgangspunktes des Ursprungsreizes, später solche Schwankungen mit gleichzeitiger Aenderung des Ursprungsreizes aufwies. Dass es sich in Fig. 26 wirklich um eine atrioventriculäre Schlagfolge handelt, geht aus Folgendem hervor: Erstens lässt sich an keiner Stelle der Venenpulscurve eine Erhebung nachweisen, die durch ihre zeitlichen Verhältnisse als Ausdruck einer der Kammercontraction im normalen Intervall vorangehenden Vorhofscontraction gekennzeichnet wäre; wenn man auch an einzelnen Stellen, wie z. B. bei x eine Erhebung findet, die dem Carotispuls in einem Intervall vorangeht, das einem normalen a—cp-Intervall entsprechen könnte, so erkennt man bei eingehender Untersuchung sogleich, dass die erwähnte zeitliche Beziehung dieser Welle zum nachfolgenden Carotispuls bei Aenderung der Pulsfrequenz nicht constant bleibt, sondern dass die Erhebung immer in Verbindung bleibt mit dem absteigenden Schenkel der ihr vorhergehenden Welle, wodurch eine Deutung dieser Welle als a-Welle ausgeschlossen erscheint. Zweitens hat die erste von den zwei Erhebungen der Venenpulscurve, die jedem Carotispuls entsprechen, eine derartige Form und Grösse, dass man sie bei einem Vergleiche mit einer unmittelbar vorher bei normaler Schlagfolge aufgenommenen Venenpulscurve nicht lediglich als c-Welle auffassen kann, sondern sie vielmehr als eine in Folge gleichzeitiger Contraction des Vorhofs und der Kammer vergrösserte a-Welle deuten muss.

Betrachtet man nun den Verlauf dieser atrioventriculären Automatie, so sieht man, dass Perioden höherer und niedrigerer Frequenz ziemlich regelmässig mit einander abwechseln. Die Perioden höherer Frequenz gehen mit einer Erhebung, die Perioden niederer Frequenz mit einer Senkung des Niveaus der Carotis- und Venenpulscurve einher. Während der Perioden höherer Frequenz sind die Arterienpulse grösser als während der Perioden niederer Frequenz; am Venenpuls tritt zur Zeit niederer Frequenz die v-Welle deutlicher hervor als zur Zeit der höheren Frequenz. Die Phase der höheren Frequenz umfasst meist 6 bis 8 Schläge; auf die kurzen Pulsperioden folgt meist ziemlich unvermittelt die längste Pulsperiode; die nächstfolgende Periode nimmt wieder allmählich an Länge ab.

Untersucht man die Frequenzverhältnisse während des gesamten Verlaufes der atrioventriculären Automatie, so konnte man feststellen, dass das Frequenzmaximum innerhalb der einzelnen Perioden beschleunigter Frequenz erst zunahm, dann später wieder abnahm. In Fig. 26 sieht man bei × jene Periode hoher Frequenz, die das höchste Frequenzmaximum zeigt; berechnet man hier die Durchschnittsfrequenz jener 5 Schläge, die auf Fig. 26 unterstrichen sind, so erhält man eine Minutenfrequenz von 360.

Soweit man aus der Analyse des Venenpulses entnehmen kann, gehen diese periodischen Frequenzänderungen mit keinen deutlich nach-



weisbaren Aenderungen im Ausgangspunkte des Ursprungsreizes einher. Zur Zeit der Perioden höherer Frequenz kommt es gelegentlich ganz unvermittelt zum Auftreten eines verkleinerten Pulses, dem immer eine Veränderung in der Venenpulscurve entspricht; wir begnügen uns hier auf die Erscheinung einfach hinzuweisen, die Curven erscheinen uns nicht klar genug, um etwas über die Genese des diesem Pulse entsprechenden Herzschlages auszusagen. Ferner möchten wir darauf hinweisen, dass es während der Perioden höherer Frequenz gelegentlich zu einem ganz deutlichen Alterniren des Pulses kommt, das kaum anders als Kammeralternans gedeutet werden kann.

6. Kammersystolenausfall bei atrioventriculärer Automatie.

Im Folgenden wollen wir über eine Beobachtung berichten, welche uns auf das Vorkommen von Kammersystolenausfall bei atrioventriculärer Automatie hinzuweisen scheint. In Fig. 27 wurde wenige Secunden nach dem Aussetzen der künstlichen Ventilation eine faradische Reizung des linken Ganglion cerv. inf. bei R. A. 5 vorgenommen. Vor der Reizung des Ganglions schlug das Herz ganz regelmässig mit einer Frequenz von 120 in der Minute (Länge einer Pulsperiode 0,5 Secunden), das Intervall a—cp betrug 0,1 Secunden. Mit Beginn der Acceleransreizung verlangsamte sich die Pulsfrequenz ein wenig, stellte sich jedoch nach 3 verlängerten Pulsperioden wieder auf ihren ursprünglichen Werth ein, um sich von da ab weiter zu beschleunigen. Nach jener Pulsperiode, die wieder die gleiche Länge zeigt wie die Periode vor dem Beginn der Acceleransreizung, tritt ganz plötzlich eine Verkürzung des Intervalles ein, die mit zunehmender Beschleunigung der Pulsfrequenz sich steigert. Während des Stadiums der wachsenden Pulsfrequenz sehen wir nun an zwei Stellen ganz unvermittelt eine Pulsperiode auftreten, die etwa der Länge der zwei ihr nachfolgenden Pulsperioden entspricht. Die Analyse des Venenpulses an diesen beiden Stellen ergiebt, dass hier einer Vorhofswelle keine Kammerwellen folgen, es sich also um einen Kammersystolenausfall handelt. Betrachtet man die Verhältnisse des Intervalles a—cp vor und nach dem Kammersystolenausfall, so beträgt dasselbe vor und nach dem ersten Kammersystolenausfall 0,06 Secunden, das Intervall vor dem zweiten Kammersystolenausfall 0,04, nach demselben 0,07, die nachfolgenden Intervalle 0,04 Secunden. Es entsteht nun die Frage, ob die den Kammersystolenausfällen vorangehenden und nachfolgenden Intervallverkürzungen der Ausdruck des Bestandes einer atrioventriculären Schlagfolge sind oder nicht. Gegen die Annahme einer atrioventriculären Schlagfolge spricht der Umstand, dass sich die Verkürzung des Intervalles a—cp mit zunehmender Beschleunigung der Frequenz ganz allmählich einstellt. Zugunsten der Annahme einer atrioventriculären Schlagfolge ist jedoch anzuführen, dass die Intervallverkürzung insbesondere bei dem dem zweiten Kammersystolenausfall vorangehenden Herzschlage einen Werth erreicht, wie wir ihn häufig bei ganz sichergestellter atrioventriculärer Schlagfolge beobachten konnten.

Bei der Entscheidung der Frage, ob es sich hier um atrioventriculäre Heterotopie oder Nomotopie handelt, fällt sehr ins Gewicht, dass wir

unter der Voraussetzung einer Nomotopie die Pathogenese des Kammersystolenausfalls nicht recht verstehen können. Es kann kein Zweifel sein, dass für das Auftreten der Kammersystolenausfälle die dyspnoische Erregung des rechten Vagus mit verantwortlich zu machen ist, insofern dem Vagus eine die Ueberleitung hemmende Wirkung zukommt. Gehen wir von der Voraussetzung aus, dass es sich hier um eine Nomotopie handelt, so können wir die Verkürzung des Intervalles nur durch eine Verbesserung der Ueberleitung erklären, und es ist dann schwierig zu verstehen, dass der Vagus unter Verhältnissen, die auf ganz besonders günstige Ueberleitungsbedingungen hindeuten, eine Hemmung der Ueberleitung bewirken soll. Nehmen wir jedoch an, dass die Verkürzung des Intervalles a—cp der Ausdruck der heterotopen Schlagfolge ist, so macht es keine Schwierigkeiten, zu verstehen, dass unter dem Einfluss der dyspnoischen Vaguserregung bei Steigerung der Schlagfrequenz es gelegentlich zu Kammersystolenausfall kommen kann. Schliesslich möchten wir noch darauf hinweisen, dass die Abnahme der Verkürzung des Intervalles a—cp nach dem zweiten Kammersystolenausfall nicht den Regeln entspricht, denen wir sonst bei Kammersystolenausfällen während nomotoper Schlagfolge begegnen. Wir möchten uns daher der Meinung anschliessen, dass es sich hier um einen Kammersystolenausfall handelt, während die Ursprungsreize von einer abnormen Stelle ihren Ausgangspunkt nehmen.

7. Auftreten vereinzelter heterotoper Schläge in Folge Acceleransreizung in Form von Extrasystolen.

In diesem Abschnitt wollen wir über Beobachtungen berichten, aus denen hervorgeht, dass unter Umständen eine Beziehung zwischen den nach linksseitiger Acceleransreizung entstehenden länger oder kürzer andauernden atrioventriculären Automatien und den in Form der Extrasystolen auftretenden heterotopen Schlägen bestehen können. Die Beispiele, durch welche diese Beziehungen erläutert werden sollen, entnehmen wir dem Versuch vom 13. December 1911, auf den wir schon wiederholt zu sprechen gekommen sind. Es handelt sich um jenen Versuch, in dem die während der dyspnoischen Vaguserregung nach linksseitiger Acceleransreizung auftretende atrioventriculäre Automatie periodische Frequenzschwankungen zeigte.

Wie schon erwähnt gingen diese Frequenzschwankungen zunächst ohne nachweisbare Aenderungen im Ausgangspunkte der Ursprungsreize einher; als in diesem Stadium des Versuches noch etwas Curare injicirt wurde, bewirkte die Acceleransreizung zwar noch eine atrioventriculäre Automatie, doch zeigte dieselbe zunächst keine Schwankungen in der Frequenz. Nach dem Abklingen der atrioventriculären Automatie stellten sich jedoch während des weiteren Bestandes der dyspnoischen Vaguserregung mit grösserer oder geringerer Regelmässigkeit grössere oder kleinere Gruppen atrioventriculärer Schläge, mitunter auch ganz vereinzelte atrioventriculäre Schläge ein, die in der Form der Extrasystolen auftraten. Fig. 28 zeigt einen Curvenausschnitt, der unmittelbar nach dem Abklingen der atrioventriculären Automatie während des weiteren Verlaufes der



dyspnoischen Vaguserregung aufgenommen wurde. Man sieht unmittelbar nach der Coincidenzmarke eine Reihe atrioventriculärer Schläge, bei × einen, bei ×× zwei atrioventriculäre Schläge die normale Schlagfolge unterbrechen. Diese atrioventriculären Schläge treten in der Form der Extrasystolen auf, bei × hat der Bigeminus ungefähr die Dauer zweier normaler Perioden.

Fig. 29 rührt von einem Versuch her, in welchem eine entsprechende Combination der linksseitigen Acceleransreizung mit einer Vaguserregung mehr oder minder anhaltende atrioventriculäre Automatie auslöste, nach Atropinisirung bewirkte linksseitige Acceleransreizung nur das Auftreten sporadischer atrioventriculärer Extrasystolen, wie dies in Fig. 29 zu sehen ist. Man sieht in Fig. 29, dass auch bei dem den Extrasystolen folgenden Schlage das Intervall As—Vs im Vergleich zur Norm etwas verkürzt ist. Wir glauben dies ohne die Annahme einer Aenderung des Ausgangspunktes des diesen Umschlag auslösenden Ursprungsreizes durch eine Verkürzung der Ueberleitung in Folge der compensatorischen Pause erklären zu können. Es ist interessant, dass in diesem Versuche nach Atropinisirung gelegentlich auch rechtsseitige Acceleransreizung Extrasystolen auslöste, diese Extrasystolen waren jedoch stets von auriculärem Typus, d. i. das Intervall As—Vs der Extrasystole war gegenüber der Norm deutlich verlängert.

8. Auftreten einer nur die Kammer betreffenden Heterotopie in Folge Acceleranserregung.

In den bisher erörterten Fällen führten die durch Erregung des linken Accelerans hervorgerufenen heterotopen Ursprungsreize, wenn wir von den noch näher zu erörternden Vorgängen bei dem Einsetzen und Abklingen der heterotopen Automatie absehen, stets zu einer Erregung des Vorhofes wie der Kammer, was sich je nach dem Ausgangspunkte des Ursprungsreizes in einer atrioventriculären oder retrograden Schlagfolge äusserte. Unter gewissen Bedingungen beobachten wir, dass die durch Erregung des linken Accelerans hervorgerufenen heterotopen Ursprungsreize nur die Kammer in Erregung setzen, während die Vorhöfe von den an der normalen Stelle entstehenden Ursprungsreizen in Erregung versetzt werden.

Ein Beispiel hierfür bietet Fig. 30, welche demselben Versuch entnommen ist, wie Fig. 7, 15, 22, 23, 26, 28. Einige Minuten vor der Aufnahme dieser Figur war dem Hunde 0,5 ccm einer 1proc. Nicotinlösung injicirt worden. Es trat zunächst eine mit einer Abschwächung der Kammer- insbesondere aber der Vorhofstäthigkeit einhergehende Herabsetzung der Schlagfrequenz des Herzens ein, während des Abklingens dieser Nicotinwirkung wurde eine 14 Secunden lang andauernde Reizung des linken Accelerans bei R. A. 4 vorgenommen. Die Schlagfrequenz vor der Acceleransreizung betrug 86 in der Minute, 11 Secunden nach dem Sistiren der Reizung 130 in der Minute, hier trat nun plötzlich eine Beschleunigung der Kammerthätigkeit auf, deren Frequenz 220 in der Minute betrug, während die Frequenz der Vorhofsthätigkeit ganz unabhängig von der beschleunigten Kammerthätigkeit während derselben auf



160 Schläge in der Minute anstieg. Unsere Figur zeigt das Einsetzen der Kammertachysystolie. Die letzte normale Pulsperiode beträgt 0,46 Secunden, die nächste durch den ersten heterotopen Schlag verkürzte Pulsperiode beträgt 0,4 Secunden; die folgenden Pulsperioden sind entsprechend dem Rhythmus der Kammer nicht ganz gleich lang, sondern schwanken zwischen 0,3 und 0,24 Secunden. Die während der Kammertachysystolie zu beobachtenden Grössenschwankungen der Vorhof- und der Kammersuspensionscurve sowie Carotispulscurve dürften wohl nur durch die in Folge der Dissociation von Vorhof und Kammer stellenweise auftretende Behinderung der Vorhofentleerung in die Kammer und der dadurch bedingten Veränderungen in der Kammerfüllung zu erklären sein. Im weiteren Verlaufe des Versuches wurde die Acceleransreizung noch öfters wiederholt, es kam hierbei jedoch niemals mehr zu einer heterotopen Reizbildung, sondern immer nur zur Beschleunigung der Herzthätigkeit bei normaler Schlagfolge, auch dann, wenn vorher die Nicotininjection wiederholt wurde.

9. Auftreten einer nur die Kammer betreffenden heterotopen Reizbildung in Folge faradischer Vagusreizung.

Dass es in Folge Vagusreizung zum Auftreten heterotoper Reize kommen kann, die nur die Kammern in Erregung versetzen, aber nicht auf den Vorhof übergehen, ist lange bekannt. Wir wollen hier nur einige Beispiele anführen, aus denen hervorgeht, dass unter bestimmten Umständen es unter dem Einfluss einer Vaguserregung, die nur eine mässige Herabsetzung der Vorhoffrequenz bewirkt, zu einer Bildung heterotoper Reize von nur wenig niedrigerer ja sogar höherer Frequenz als es der Frequenz der nomotopen Ursprungsreize entspricht, kommen kann, wobei die durch die heterotopen Reize bedingte Erregung sich nur der Kammer mittheilt.

Einem Kaninchen, dem beide Vagi durchschnitten worden waren, waren im Verlaufe des Versuches in verschieden langen Zeiträumen verschieden grosse Dosen von einer 1proc. $CaCl_2$-Lösung, im Ganzen 27 ccm injicirt worden (siehe Fig. 31). Als einige Zeit nach der letzten Injection der linke Vagus bei R. A. 10 gereizt wurde, trat nur eine mässige Herabsetzung der Vorhoffrequenz ein, während derselben schlug die Kammer zunächst ganz unabhängig vom Vorhofrhythmus mit einer etwas höheren Frequenz als der Vorhof weiter. Auch der Vorhof schlug während der Vagusreizung in einem ziemlich regelmässigen Rhythmus, der an einer Stelle von einem vorzeitigen Vorhofschlag unterbrochen wurde. Etwa eine Secunde nach Beendigung der Vagusreizung stellt sich bei ↓ ein gesetzmässiges Verhalten der Succession von Kammer und Vorhof ein, indem die Kammer in einem Intervall, das nur wenig länger ist als die Ueberleitungszeit vor Beginn der Vagusreizung, dem Vorhof vorangeht. Bei O setzt nach einer verkürzten Vorhofsperiode mit einem Schlage wieder die normale Succession des Vorhofes und der Kammer ein. Dieses Beispiel zeigt also, dass es unter dem Einfluss einer Vaguserregung zur Bildung heterotoper Reize von hoher Frequenz gekommen ist, die zunächst nicht den Vorhof in Erregung versetzen,



so dass Vorhof und Kammer dissociiert schlagen; im weiteren Verlaufe aber schliesslich doch auf denselben übergingen, so dass der Vorhof in Abhängigkeit von der Kammer schlug.

Eine ähnliche Erscheinung konnten wir auch bei einem Hunde beobachten, der unter dem Einfluss von Digitalis dialysat. Golaz stand, auch hier hatte faradische Vagusreizung Dissociation zur Folge; Vorhof- und Kammerfrequenz waren unter dem Einfluss der Vaguserregung herabgesetzt, letztere nur wenig stärker als erstere.

Schliesslich möchten wir noch ein Beispiel besprechen, das zeigt, dass es gelegentlich auch zu Dissociation kommen kann, wenn man während des Bestandes einer linksseitigen Acceleranserregung eine faradische Reizung des rechten Vagus vornimmt. Wir verweisen auf Fig. 32, im Beginn dieser Figur sehen wir eine in Folge linksseitiger Accelerans-reizung hervorgerufene beschleunigte Herzthätigkeit. Mit dem Einsetzen der faradischen Vagusreizung tritt eine Verlangsamung der Schlagfrequenz ein, wobei sich das Intervall a—cp innerhalb weniger Schläge bis auf Null verkürzt; diese auf eine atrioventriculäre Schlagfolge hindeutende Verkürzung des Intervalles a—cp kommt auch in der Configuration des Venenpulses zum Ausdruck. Betrachtet man die den zehn letzten Pulsen entsprechenden Venenpulse, so sieht man, dass sie untereinander ganz verschiedene Configuration zeigen; nur bei den beiden vorzeitigen Pulsen, die auch gegenüber den anderen Pulsen vergrössert erscheinen und dem dem zweiten vorzeitigen Pulse folgenden Puls[1]) sehen wir a—c und v einander in solchen zeitlichen Intervallen folgen, dass wir eine normale Ueberleitung der Erregung vom Vorhof auf die Kammer annehmen könnten. Beim 10. und 16. Puls schlägt zwar der Vorhof vor der Kammer, doch nur in einem ganz kleinen Intervall; dem 11. Pulse entspricht eine einzige grosse Erhebung am Venenpuls, die ganz gleichzeitig mit der Carotis anhebt, was auf eine nahezu gleichzeitige Schlagfolge von Vorhof und Kammer schliessen lässt. Beim 7. und 12. Pulse geht die c-Welle der a-Welle voran, es besteht also hier eine deutliche umgekehrte Succession. Beim 8. und 13. Puls lässt sich im Venenpuls kein Anhaltspunkt für eine a-Welle finden; die diesen beiden Pulsen in der Venenpulscurve entsprechenden Erhebungen sind wohl lediglich als Ausdruck einer Kammerthätigkeit aufzufassen.

Die hier beschriebenen Aenderungen in der Succession von Vorhof und Kammer lassen vielleicht zunächst den Gedanken aufkommen, dass es hier unter dem Einfluss der Vaguserregung zu einer Heterotopie gekommen ist, bei der der Ausgangspunkt des Ursprungsreizes sprunghaft wechselt. Verfolgt man jedoch den Rhythmus der a-Welle, so erkennt man, dass diese von der dem Pulse 9 entsprechenden a-Welle angefangen, einander in nahezu genau gleichen Perioden folgen. Dieses Verhalten kann man nicht gut als eine Zufälligkeit auffassen, und man wird zu der Auffassung gelangen müssen, dass die Vorhofschläge hier nicht durch einen heterotopen Reiz, sondern durch den normalen Ursprungsreiz in

1) An dem entsprechenden Venenpulse kommt die c-Zacke nur undeutlich zum Ausdruck.

Erregung versetzt werden, die Kammern jedoch unter dem Einfluss eines heterotopen Reizes schlagen.

Einer besonderen Erörterung bedarf noch die Entstehung der beiden vorzeitigen vergrösserten Pulse. Wie bekannt ist, kann die von dem Vorhofe dissociirt schlagende Kammer Extrasystolen zeigen, und es wäre möglich, dass auch in unserer Figur die beiden vorzeitigen Kammerschläge von einem in der Kammer entstehenden Ursprungsreize ausgehen; bei dieser Auffassung müsste der Umstand, dass den beiden vorzeitigen Pulsen die a-Welle in einem der normalen Ueberleitungszeit entsprechenden Intervalle vorangeht, als Zufall hingestellt werden. Es wäre jedoch immerhin auch möglich, dass an diesen Stellen eine Erregung vom Vorhof auf die Kammer übergegangen ist, die vorzeitigen Kammerschläge also vom Vorhof aus ausgelöst worden sind. Dasselbe gilt wahrscheinlich auch für die Auslösung des dem zweiten vorzeitigen Kammerschlag folgenden Schlages.

V. Besprechung der Versuchsergebnisse.

1. Beziehung der Acceleranserregung zum Auftreten atrioventriculärer Automatie.

Auf die Thatsache, dass Acceleranserregung unter Umständen das Auftreten heterotoper Ursprungsreize bewirken kann, hat zuerst H. E. Hering (3) im Jahre 1905 in einer im 19. Band des Centralblattes für Physiologie erschienenen Mittheilung „Einiges über die Ursprungsreize des Säugethierherzens und ihre Beziehung zum Accelerans“ aufmerksam gemacht.

H. E. Hering verwies in dieser Mittheilung auf eine Curve, die J. Rihl (5) im Jahre 1904 in einer aus dem Hering'schen Institute hervorgegangenen Mittheilung „Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens“ abgebildet hat. Es handelt sich in diesem Fall um faradische Reizung des rechten Accelerans bei R. A. 3 an einem atropinisirten Hunde, in Folge deren es während einer deutlichen Beschleunigung der Herzthätigkeit zu einer sehr erheblichen Verkürzung des Intervalles As—Vs kam, vorübergehend Vorhof und Kammer sogar nahezu gleichzeitig schlugen, also eine atrioventriculäre Automatie auftrat.

In einer im Jahre 1910 im 135. Band des Pflüger'schen Archivs erschienenen Mittheilung „Ueber die Beziehungen der Herznerven zu atrioventriculärer Automatie“ beschäftigten sich C. J. Rothberger und H. Winterberg (6) mit dem Einfluss der Acceleranserregung auf das Auftreten einer atrioventriculären Schlagfolge und kamen hierbei zu dem Ergebniss, dass in allen Fällen ihrer Betrachtung nur die faradische Erregung des linken Accelerans ohne gleichzeitige Erregung des rechten Accelerans das Auftreten einer atrioventriculären Automatie zur Folge hatte. Nach rechtsseitiger Acceleransreizung sahen sie das Auftreten einer atrioventriculären Automatie nur dann und auch hier nur in Ausnahmefällen, wenn vorher auf die Gegend des Sinusknotens ein Chloräthylspray applicirt worden war.



Rothberger und Winterberg machten die Versuche, die ihrer soeben citirten Mittheilung zu Grunde lagen, an morphinisirten curaresirten Hunden, bei denen meistens die Vaguswirkung durch Atropin ausgeschaltet war und das Ganglion stellatum beider Seiten aus allen seinen Verbindungen losgelöst nur mit der Ansa Vieusseni in Zusammenhang stand.

In einer im Jahre 1911 im 141. Band des Pflüger'schen Archivs veröffentlichten Mittheilung „Ueber die Beziehungen der Herznerven zur automatischen Reizerzeugung und zum plötzlichen Herztode" (7) bemerkten die genannten Autoren, dass sie bei Reizung des rechten Accelerans die Entwicklung einer atrioventriculären Automatie einmal beobachten konnten, als diese Reizung mit einer Reizung des rechten Vagus verbunden war.

Gelegentliche vergleichende Untersuchungen über den Einfluss der beiden Accelerantes auf das Auftreten einer atrioventriculären Automatie machten wir nur an atropinisirten Hunden, bei denen jedoch — zum Unterschied von Rothberger und Winterberg — das Ganglion stellat. beiderseits in seiner natürlichen Verbindung verblieb. Hierbei haben wir immer nur nach Reizungen des linken Accelerans das Auftreten einer atrioventriculären Automatie beobachtet. Es kommt demnach vor Allem der faradischen Erregung des linken Accelerans die Wirkung zu, unter geeigneten Umständen eine atrioventriculäre Automatie in Erscheinung treten zu lassen. Dass es in dieser Hinsicht jedoch Ausnahmen giebt, bewies schon der von J. Rihl (5) publicirte Fall, in dem die Reizung des rechten Aecelerans am atropinisirten Hunde das Auftreten der atrioventriculären Automatie bewirkte, ohne dass ein besonderer Eingriff in der Gegend des Sinusknotens vorgenommen worden wäre.

In allen den bisher beschriebenen Fällen, in denen Acceleranserregung das Auftreten einer atrioventriculären Automatie bedingte, handelte es sich um die Reizung mit dem faradischen Strom, also um eine künstliche Erregung. In unseren Versuchen vermochten wir den Nachweis zu erbringen, dass auch Erregung des Accelerans durch einen natürlichen Reiz zum Auftreten der atrioventriculären Automatie führen kann, ein Nachweis, der bisher noch gefehlt hat (Fig. 2 u. 3). Es ist bekannt, dass man nach Ausschaltung der Vaguswirkung im Verlaufe eines länger anhaltenden Aussetzens der künstlichen Ventilation eine Acceleranswirkung, die sich in einer Beschleunigung und Verstärkung der Herzaction äussert, in Erscheinung treten sehen kann.

Der von uns zum Studium des Einflusses der dyspnoischen Erregung der Acceleratoren auf das Auftreten einer atrioventriculären Automatie angestellte Versuch zeigte, dass — ganz übereinstimmend mit den Erfahrungen über faradische Erregung der Acceleratoren — vor Allem die isolirte Erregung des linken Accelerans zum Auftreten der atrioventriculären Schlagfolge führt; denn, wie wir oben ausgeführt haben, kam es während des Aussetzens der künstlichen Ventilation erst dann zum Auftreten der atrioventriculären Schlagfolge, als der Einfluss des rechten Accelerans auf das Herz durch Ausschneidung des rechten Ganglion cerv.



inf. und der Ansa Vieusseni ausgeschaltet worden war. Auf die Erscheinung, dass in diesem Versuche die nach Ausschaltung der rechtsseitigen Acceleratoren vorgenommene Erregung des linken Accelerans erst dann zu einer so deutlichen Verkürzung des Intervalles As—Vs führte, dass man eine atrioventriculäre Schlagfolge annehmen durfte, als eine Verschorfung der Gegend des Sinusknotens vorausgegangen war, die an und für sich keine dauernde Intervallverkürzung bedingte, soll in Zusammenhang mit anderen hierher gehörigen Beobachtungen später eingegangen werden.

Nicht an allen Hunden gelang es, durch Erregung des linken Accelerans das Auftreten der atrioventriculären Automatie auszulösen, selbst dann nicht, wenn man diese Reizung unter Bedingungen vornahm, die, wie wir noch auseinandersetzen werden, eine fördernde Rolle hierbei spielen. Bei unseren Versuchen war uns aufgefallen, dass wir nur an morphinisirten Hunden das Auftreten einer atrioventriculären Automatie in Folge Acceleranserregung beobachten konnten. Wie wir bereits erwähnt haben, benutzten wir zu unseren Versuchen 32 Hunde, hiervon erhielten 19 Hunde Morphin, die übrigen wurden nur mit Aether narkotisirt; von den 13 Hunden, die kein Morphin erhielten, zeigte keiner in Folge Acceleranserregung eine atrioventriculäre Automatie, während unter den 19 Hunden, die ausser mit Aether noch mit Morphin narkotisirt worden waren, 9 Hunde atrioventriculäre Automatie zeigten.

Wir glauben aus den hier angegebenen Zahlen entnehmen zu dürfen, dass dem Morphin ein fördernder Einfluss auf das Auftreten atrioventriculärer Automatie in Folge Acceleranserregung zukommt. Dieser fördernde Einfluss darf nicht nur auf jene Componente der Morphinwirkung bezogen werden, die eine Steigerung des Vagustonus bedingt, denn bei einer Anzahl von morphinisirten Hunden konnten wir das Auftreten atrioventriculärer Automatie in Folge Acceleransreizung auch nach Ausschaltung der Vaguswirkung durch Vagusdurchschneidung oder durch Atropin beobachten. Wir möchten hier bemerken, dass Rothberger und Winterberg ausschliesslich an morphinisirten Hunden gearbeitet haben. Um Missverständnissen vorzubeugen, möchten wir hier auch hervorheben, dass wir selbstverständlich nicht der Meinung sind, dass beim Hundeexperiment Acceleranserregung nur unter Hinzutreten einer Morphinwirkung eine atrioventriculäre Automatie auslösen kann; es geht dies schon daraus hervor, dass in dem schon öfters citirten Falle von Rihl (5), wie wir nach Einsicht in das betreffende Versuchsprotokoll nachträglich feststellen können, kein Morphin gegeben worden war.

In der bereits oben citirten Mittheilung (3), in der H. E. Hering als Erster auf die Beziehung der Acceleranserregung zum Auftreten heterotoper Ursprungsreize aufmerksam gemacht hat, äussert H. E. Hering auch eine Vorstellung, wie man diese Beziehung erklären kann: „Ich stelle mir vor,“ sagt H. E. Hering, „dass die Aenderung des Ausgangspunktes der Ursprungsreize infolge der Acceleransreizung so erfolgt, dass andere Theile als diejenigen, von welchen vor der Acceleransreizung



die Herzthätigkeit ausging, durch die Erregung des Accelerans reizbildungsfähiger werden, indem in solchen als Ausnahmen zu betrachtenden Fällen mehr von den zu diesen Theilen gehenden Acceleransfasern erregt werden, als von jenen Acceleransfasern, welche die Stellen der anfänglichen Ausgangspunkte der Herzthätigkeit versorgen."

Rothberger und Winterberg (6) haben an diese von H. E. Hering geäusserte Vorstellung anknüpfend, die Bedeutung der Erregung des linken Accelerans für das Zustandekommen einer atrioventriculären Automatie dadurch erklärt, dass derselbe in einem besonderen Innervationsverhältniss zum Tawara'schen Knoten steht. Rothberger und Winterberg erklären die Thatsache, dass Reizung des rechten Accelerans keine atrioventriculäre Automatie verursacht, dadurch, dass dasselbe grösstentheils nur Fasern hat, welche die nomotope Reizbildungsstelle beeinflussen, die Thatsache, dass linke Acceleransreizung nicht immer atrioventriculäre Automatie verursacht, aus einem individuell schwankenden Verhalten des Antheiles der zum Tawara'schen Knoten ziehenden Fasern im linken Accelerans, indem sie meinen, dass in Fällen, in denen im linken Accelerans viele zur nomotopen Reizbildungsstelle verlaufende Fasern vorhanden sind, bei Reizung des linken Accelerans durch diese Fasern die Reizbildung der nomotopen Stelle so sehr gesteigert wird, dass die durch Reizung der zum Tawara'schen Knoten ziehenden Fasern gleichfalls gesteigerte Reizbildung in demselben nicht zum Ausdruck kommen kann.

In gleicher Weise erklären sie das Ausbleiben der atrioventriculären Automatie bei gleichzeitiger Reizung beider Accelerantes. Als Stütze ihrer Anschauung führen sie an, dass sie in jenen Fällen, in denen die Reizung des linken Accelerans zu einer sehr bedeutenden Steigerung der Schlagfrequenz des Herzens führte, niemals das Auftreten der atrioventriculären Automatie beobachten konnten, sondern nur in Fällen, in denen eine Beschleunigung der Schlagfrequenz wenig ausgesprochen war, ihrer oben angeführten Meinung nach deshalb, weil in den ersten Fällen bei Reizung des linken Accelerans viele Fasern erregt werden, die zur nomotopen Reizbildungsstelle ziehen.

Sie weisen weiter darauf hin, dass nach Reizung des linken Accelerans gelegentlich erst im Stadium der abnehmenden Frequenz eine atrioventriculäre Automatie hervortrat, ihrer Meinung nach deshalb, weil erst die durch die Acceleransreizung hervorgerufene Einwirkung auf die nomotope Reizbildungsstelle sich etwas verringert haben musste, ehe die Wirkung des Accelerans auf den Tawara'schen Knoten hervortreten konnte.

Wir verfügen selbst über eine Beobachtung, die vielleicht auch in dem Sinne zu deuten ist, dass eine starke Steigerung der Reizbildung an dem nomotopen Reizbildungsort dem Erscheinen einer atrioventriculären Automatie hinderlich sein kann. Wie wir erwähnt haben, trat in dem Versuche, in dem die dypnoische Erregung des linken Accelerans vorgenommen wurde, mit dem Verschwinden der atrioventriculären Automatie eine Steigerung der Schlagfrequenz des Herzens auf. Diese Beobachtung lässt sich vielleicht so erklären, dass bei einem Ueberwiegen der zur Atrioventriculargrenze ziehenden Fasern im linken Accelerans mässige



dyspnoische Erregung des linken Accelerans zunächst atrioventriculäre Automatie hervorrief, da infolge des numerischen Ueberwiegens der zur Atrioventriculärgrenze ziehenden Fasern die Reizbildung an der Atrioventriculärgrenze in höherem Maasse beeinflusst wurde, als an der nomotopen Reizbildungsstelle, und dass bei einer weiteren Steigerung des Acceleranstonus trotz des numerischen Zurücktretens der zur nomotopen Reizbildungsstelle ziehenden Fasern die Frequenz der nomotopen Ursprungsreize die Frequenz der atrioventriculären Ursprungsreize, die nach Rothberger und Winterberg sich in relativ niederen Grenzen hält, übertrifft, wodurch die atrioventriculäre Automatie nicht mehr hervortreten kann.

Wenn wir auch die von Rothberger und Winterberg hervorgehobene Bedeutung der Fasermischung für das Auftreten der atrioventriculären Automatie vollständig anerkennen, so glauben wir doch, dass die genannten Autoren dieses Moment bei ihrer Erklärung des verschiedenen Verhaltens der Wirkung einer linksseitigen Acceleranserregung auf das Hervortreten der atrioventriculären Automatie zu einseitig betont haben, und sich nicht alle zu beobachtenden diesbezüglichen Varianten lediglich durch diese Faktoren erklären lassen. Man wird jedenfalls im Auge behalten müssen, dass der Grad der Reizbildungsfähigkeit, die eine bestimmte Stelle des Herzens infolge der Erregung des Accelerans zeigt, unter der Voraussetzung einer gleichen Stärke des Reizes, abhängig ist nicht nur von der Anzahl der gereizten Fasern, die zu dieser Stelle ziehen, sondern auch von der Anspruchsfähigkeit der in Betracht kommenden Gebilde gegenüber der Acceleranserregung.

Wir haben dies deshalb hier besonders hervorgehoben, weil wir bei unseren Versuchen eine Beobachtung gemacht haben, die sich im Sinne Rothberger's und Winterberg's lediglich durch Aenderung der Fasermischung im linken Accelerans nicht so ohne Weiteres erklären lässt. Wir haben nämlich im Gegensatz zu Rothberger und Winterberg, die bei den nach Reizung des linken Accelerans auftretenden atrioventriculären Automatien immer nur eine relativ niedrige Frequenz des Herzschlages beobachteten, in einem unserer Versuche beobachtet, dass Reizung des linken Accelerans während einer dyspnoischen Vaguserregung eine atrioventriculäre Automatie von sehr hoher Schlagfrequenz bedingte; das Maximum der Schlagfrequenz betrug an einer Stelle, auf eine Minute berechnet, 360 (Fig. 26). Diese Frequenz ist höher, als die höchsten Frequenzen, die Rothberger und Winterberg nach Reizung des rechten Accelerans bei normalem Ausgangspunkte der Herzthätigkeit beobachtet haben.

Die hohe Frequenz der atrioventriculären Automatie lässt sich, wenn wir uns dem Ideengang von Rothberger und Winterberg anpassen, gewiss nicht durch das Verhältniss, in welchem im linken Accelerans die Zahl der zur nomotopen Reizbildungsstelle verlaufenden Fasern zur derjenigen der zur atrioventriculären Reizbildungsstelle ziehenden Fasern steht, erklären, da von Rothberger und Winterberg selbst in Fällen, in denen nach ihrer Meinung ein annähernd unvermischter Faserverlauf, d. h. ein Faserverlauf, bei dem die meisten im linken Accelerans ver-



laufenden Fasern zur Atrioventriculärgrenze gehen, bestand, keine atrioventriculäre Automatie mit so hoher Frequenz registrirt wurde. Man muss in diesem Falle also annehmen, dass entweder hier eine absolut genommen sehr grosse Zahl von Fasern zur atrioventriculären Grenze zieht, oder aber die atrioventriculäre Grenze eine besonders hohe Anspruchsfähigkeit gegenüber der Acceleranserregung aufweist.

Die Frage der absoluten Zahl der zur atrioventriculären Grenze ziehenden Fasern haben Rothberger und Winterberg gar nicht in Discussion gezogen. Es erscheint uns auch gar nicht nothwendig, eine besonders hoch ausgeprägte Reizbildungssteigerung an der atrioventriculären Grenze in Folge Acceleransreizung auf besonders günstige anatomische Innervationsverhältnisse zurückführen zu müssen; wir können jedenfalls mit mindestens der gleichen Berechtigung zur Erklärung dieser Reizbildungssteigerung auf eine Steigerung der Anspruchsfähigkeit recurriren, wie dies Rothberger und Winterberg (8) selbst bezüglich einer ventriculären Reizbildung bei ihren Versuchen über ventriculäre Automatie gethan haben.

Bei der Beurtheilung des Effectes einer linksseitigen Acceleranserregung ist jedoch nicht nur die Anspruchsfähigkeit der atrioventriculären Reizbildungsstelle und der zu ihr führenden Fasern des linken Accelerans, sondern auch die der nomotopen Reizbildungsstelle und der zu ihr führenden Fasern des linken Accelerans in Betracht zu ziehen; da das Auftreten einer atrioventriculären Automatie in letzter Linie abhängig ist von dem Ueberwiegen der Frequenz der atrioventriculären Ursprungsreize über die der nomotopen Ursprungsreize, so ist es klar, dass der Zustand der letzten Gebilde auch eine Rolle beim Auftreten einer atrioventriculären Automatie spielen wird.

Auch die von uns häufig gemachte Beobachtung, dass unter Umständen, die auf keine Abnahme der Erregbarkeit der Acceleratoren hindeuteten, linksseitige Acceleransreizung keine wesentliche Frequenzsteigerung bewirkte und doch nicht zum Auftreten einer atrioventriculären Automatie Veranlassung gab, sind vielleicht im Sinne einer herabgesetzten Anspruchsfähigkeit der atrioventriculären Reizbildungsstelle zu deuten.

In einer ganzen Reihe von Versuchen hatten wir die Beobachtung gemacht, dass am atropinisirten Thiere nach einer Verschorfung der Gegend des Sinusknotens, die zu keiner atrioventriculären Schlagfolge geführt hatte, Reizung des linken Accelerans, die vorher keine atrioventriculäre Automatie bedingt hatte, nunmehr eine solche auslöste; dieses Verhalten ist jedenfalls damit in Zusammenhang zu bringen, dass infolge dieses Eingriffes (meist nach vorangegangener Steigerung) eine Herabsetzung der Frequenz der nomotopen Stelle erfolgte. Wir wollen es dahingestellt sein lassen, inwieweit diese Herabsetzung bedingt ist durch eine unmittelbare Schädigung der reizbildenden Substanz oder durch eine Schädigung der sie beeinflussenden acceleratorischen Fasern, denn auch nach einer solchen musste bei unserer Versuchsanordnung, bei welcher der Tonus des rechten Accelerans erhalten war, eine Herabsetzung der Frequenz erfolgen.



2. Beziehung der Vaguserregung zum Auftreten der atrioventriculären Automatie.

Die Thatsache, dass in Folge einer Vaguserregung heterotope Schläge auftreten können, ist nicht nur für das Froschherz, sondern auch für das Säugethier seit langem bekannt. Von der älteren, das Säugetierherz betreffenden Literatur sei nur — da Lohmann (10) bei der Literaturzusammenstellung in seiner sofort zu citirenden Arbeit diese Angabe nicht erwähnt — hervorgehoben, dass H. E. Hering (9) in einer im Jahre 1902 in der Prager medicinischen Wochenschrift erschienenen Mittheilung „Bemerkungen zur Erklärung des unregelmässigen Pulses (erste und zweite Mittheilung)" darauf hingewiesen, dass bei Vagusreizung „lediglich die Ventrikel bei Schlaglosigkeit des übrigen Herzens mit Einschluss der Venen in einem langsamen Tempo weiter schlagen", wie er dies besonders schon im Experiment an Affen sah. Im Jahre 1904 veröffentlichte Lohmann (10) zwei Mittheilungen, in denen er Beobachtungen über die Automatie der Brückenfasern in Folge Vagusreizung discutirte, In der ersten Mittheilung berichtete er auch über diesbezügliche Befunde am Säugethier, und zwar am Kaninchen.

Darüber, wie man sich den Zusammenhang der Vaguserregung mit dem Auftreten der heterotopen Ursprungsreize vorzustellen hat, hat sich H. E. Hering (4) in einer im Jahre 1906 im 2. Band dieser Zeitschr. erschienenen Mittheilung: „Experimentelle Untersuchungen über Herzunregelmässigkeiten an Affen", in denen er erst die schon im Jahre 1902 erwähnten Befunde ausführlich mittheilt, folgendermaassen geäussert: „Bei der Vagusreizung wäre die Ortsänderung der Ursprungsreize wohl so zu verstehen, dass diejenigen Stellen des Herzens, deren Automatie durch die Vagusreizung gerade am wenigsten beeinflusst wird, am leichtesten noch Ursprungsreize produciren können."

In einer im Jahre 1912 im 145. Band von Pflüger's Archiv erschienenen Mittheilung (11): „Ueber den Stannius'schen Versuch und seine Modification am Herzen der Säugethiere und des Menschens" charakterisirt H. E. Hering die Art der Beziehung der Vaguserregung zum Auftreten der heterotopen Ursprungsreize dadurch, dass er das Auftreten ventriculärer und atrioventriculärer Kammerautomatie durch Aufhebung der nomotopen Automatie oder der Ueberleitung in Folge der Erregung der herzhemmenden Vagusfasern als eine Modification des Stannius'schen Versuches bezeichnet. Als Begründung dieser Anschauung führt H. E. Hering aus, dass die Ursache für das Auftreten der atrioventriculären Automatie in Folge Vagusreizung darin zu suchen ist, dass das ganze Herz, wenn es sich um langdauernde Hemmung der Bildung der Ursprungsreize handelt, oder einzelne Herzabschnitte, wenn es vorwiegend sich um Ueberleitungsstörung handelt, vorübergehend dem Einfluss der nomotopen Ursprungsreize entzogen wird, eine Bedingung, die auch beim Stannius'schen Versuch vorliegt.

Uebrigens weisen gewisse erst kürzlich veröffentlichte experimentelle Befunde von Weiland (12) und klinische Beobachtungen von Rihl (13) über das Auftreten der Extrasystolen nach Vaguserregung darauf hin,

dass letztere unter Umständen das Auftreten der heterotopen Ursprungsreize auch fördern kann, ohne dass der Einfluss des Vagus auf die Frequenz oder Ueberleitung hierbei eine in Betracht kommende Rolle spielt.

Beim Studium des Auftretens atrioventriculärer Schlagfolge unter dem Einfluss eines durch Morphin gesteigerten Vagustonus beobachteten wir (Fig. 7), dass beim Auftreten eines atrioventriculären Schlages während des Bestandes einer nomotop ausgelösten Schlagfolge dem atrioventriculären Schlage meist eine Vorhofsperiode vorausging, die nur wenig länger war, als die vorangehende Vorhofsperiode bei normaler Schlagfolge; auch wenn einige atrioventriculäre Schläge hintereinander folgten, so war die Frequenz der atrioventriculären Schläge meist annähernd gleich hoch oder wenig geringer als die Frequenz der unter dem gesteigerten Vaguseinfluss erfolgenden normalen Schläge. Es scheint daraus hervorzugehen, dass unter dem Einfluss des gesteigerten Vagustonus die Reizbildungsfähigkeit heterotoper Stellen annähernd gleich gross wird, wie die Reizbildungsfähigkeit der nomotopen Stelle. Wir hatten bei der Darstellung der Versuchsergebnisse weiterhin hervorgehoben, dass unter dem Einflussdes durch Morphin gesteigerten Vagustonus der Ausgangspunkt der Ursprungsreize häufig wechselt (Fig. 6 u. 24). Da dieser Wechsel meist nicht mit nennenswerther Frequenzänderung einhergeht, gewinnt es den Anschein, dass unter dem Einfluss des durch Morphin gesteigerten Vagustonus die Fähigkeit der Reizbildung an den betreffenden Stellen nahezu gleich gross ist.

Ob bei dem unter Einfluss des durch Morphin gesteigerten Vagustonus Auftreten der atrioventriculären Schläge das Morphin die heterotope Reizbildung noch auf einem anderen Wege anregt als auf dem Wege der Steigerung des Vagustonus möge dahingestellt bleiben; die oben registrirte Beobachtung, dass auch nach Atropinisirung die unter Morphineinfluss befindlichen Hunde eine grössere Neigung zum Auftreten einer atrioventriculären Automatie in Folge linksseitiger Acceleransreizung zeigen, scheinen dafür zu sprechen. Jedenfalls kann man soviel sagen, dass das Auftreten einer atrioventriculären Automatie in Folge Steigerung des Vagustonus nicht nur von dem Grade der durch die Vagustonussteigerung bedingten Frequenzherabsetzung abhängig ist; denn in einem Fall konnten wir das Auftreten der atrioventriculären Automatie schon bei einer Schlagfrequenz von 90 in der Minute, bei einem anderen Fall erst bei einer Schlagfrequenz von 50 in der Minute beobachten.

3. Die Bedeutung der combinirten Erregung des Accelerans und Vagus für das Auftreten der atrioventriculären Automatie.

Unsere Versuche haben ergeben, dass Vaguserregung, wenn man dieselbe in zweckmässiger Weise mit einer Reizung des linken Accelerans combinirt, das Auftreten einer atrioventriculären Automatie fördert, was daraus hervorging, dass in einer Reihe von Versuchen durch linksseitige Acceleransreizung nur in Combination mit einer Vaguserregung das Auftreten einer atrioventriculären Automatie zu erzielen war. Wie wir bei der Darstellung unserer Versuchsergebnisse schon auseinandergesetzt haben, prüften wir hierbei sowohl den Einfluss der dyspnoischen Vagus-



erregung, die bei unserer Versuchsanordnung lediglich auf dem Wege des rechten Vagus zu Stande kam, als auch den der faradischen Vagusreizung. Es zeigt sich dabei, dass wir bei Combination der Acceleransreizung mit einer dyspnoischen Vaguserregung am leichtesten das Auftreten einer atrioventriculären Automatie erzielen konnten, wenn wir mit der faradischen Reizung des Accelerans einige Secunden nach Beginn des Aussetzens der künstlichen Ventilation anfingen. Die faradische Vagusreizung zeigte vor Allem dann einen fördernden Einfluss auf das Auftreten einer atrioventriculären Automatie, wenn dieselbe nicht zu stark war und mit ihr in einem Stadium ausgesprochener Acceleranswirkung begonnen wurde.

Diese hier nochmals in Kürze vorgebrachten Ergebnisse unserer Versuche erscheinen nach den vorausgegangenen Erörterungen über die ursächliche Beziehung einerseits der Acceleranserregung, andererseits der Vaguserregung zum Auftreten atrioventriculärer Automatie nicht schwer verständlich. Es ist kein Zweifel, dass die Vaguserregung das Auftreten einer atrioventriculären Automatie vor Allem dadurch fördert, dass sie die Reizbildung am normalen Ausgangspunkte des Ursprungsreizes hemmt, wodurch die atrioventriculäre Reizbildung, die durch Erregung des Accelerans angeregt wurde, leichter in Erscheinung treten kann. Man muss dabei jedoch im Auge behalten, dass der Vagus nicht nur die Reizbildung an der nomotopen Stelle beeinflusst, sondern auch die atrioventriculäre Reizbildung.

Dass die faradische Vaguserregung die atrioventriculäre Reizbildung unter Umständen vollständig unterdrücken und zum Umschlag der atrioventriculären Schlagfolge in eine normale Schlagfolge führen kann, ist schon aus den Untersuchungen anderer Autoren bekannt; ich verweise hier auf die Mittheilung von H. E. Hering (14): „Ueber successive Heterotopie der Ursprungsreize des Herzens und ihre Beziehung zur Heterodromie", in welcher sich mehrere Beispiele dafür finden, dass durch faradische Reizung des rechten, sowie des linken Vagus die durch Verschorfung erzeugte heterotope Schlagfolge zum Verschwinden gebracht wurde. Auch Rothberger und Winterberg führen in ihrer Mittheilung: „Ueber die Beziehungen der Herznerven zur atrioventriculären Automatie" Beobachtungen an, aus denen hervorgeht, dass eine durch Acceleransreizung erzeugte Automatie in Folge faradischer Vagusreizung verschwand.

Wir sind in der Lage, zu zeigen, dass auch in Folge dyspnoischer, also natürlicher Vaguserregung, eine durch Acceleransreizung hervorgerufene atrioventriculäre Automatie zum Verschwinden gebracht werden kann. Dies zeigt Fig. 10, auf der noch während der Reizung des linken Ganglion cerv. inf., sobald die dyspnoische Vaguserregung einen gewissen Grad erreicht hatte, plötzlich die atrioventriculäre Automatie verschwand und eine normale Schlagfolge von sehr herabgesetzter Frequenz eintrat. Wir müssen hier das Verschwinden der atrioventriculären Automatie auf die Steigerung der Vaguserregung und nicht etwa auf die Abnahme der Acceleranserregung beziehen, weil einerseits die faradische Acceleransreizung noch andauerte, andererseits, wie wir aus vergleichenden



Untersuchungen feststellen konnten, noch nicht so lange währte, dass man eine Ermüdung des Accelerans annehmen könnte; es sei hier auch hervorgehoben, dass wir in jenen Fällen, in denen beim Verschwinden der atrioventriculären Automatie ein Nachlassen der Acceleranserregung mit verantwortlich zu machen war, dieselbe nicht so plötzlich, sondern erst nach einem mehr oder minder langen Stadium verminderter Frequenz verschwand (Fig. 18).

Dafür, dass die faradische Vaguserregung eine atrioventriculäre Automatie, ohne dieselbe zum Verschwinden zu bringen, lediglich frequenzhemmend beeinflussen kann, geben Rothberger und Winterberg in ihrer Mittheilung: „Ueber die Beziehung des Herznerven zur automatischen Reizerzeugung und zum plötzlichen Herztode“ ein Beispiel. Sie beobachteten diese Erscheinung, als sie während einer nach Reizung des linken Ganglion stellatum aufgetretenen atrioventriculären Automatie eine ganz schwache kurze Reizung des linken Vagus vornahmen; sie betonen dabei, dass man wegen der verhältnissmässig intensiven Hemmungswirkung des Vagus, um den Umschlag in die normale Succession zu vermeiden, nur sehr schwache, kurzdauernde Reizungen anwenden darf. Der an ihrem Beispiel zu Tage tretende frequenzhemmende Effect ist nur ein geringer, der sich nur in der Verlängerung zweier Herzperioden äussert, wobei die Verlängerung der zweiten Periode minimal ist.

Wir geben in Fig. 33 für die frequenzherabsetzende Wirkung der faradischen Vagusreizung auf eine atrioventriculäre Automatie ein Beispiel, das an einer Katze, deren beide Vagi durchschnitten waren, gewonnen wurde. Es handelt sich hier um eine atrioventriculäre Schlagfolge, welche nach Verschorfung des Sinusknotens eingetreten war: Das Intervall As—Vs ist sehr kurz, die nach Reizung des rechten Vagus eintretende Herabsetzung der Schlagfrequenz erstreckt sich, allmählich zunehmend, über 8 Pulsperioden, worauf plötzlish eine sehr lange Periode folgt; die ihr folgenden Perioden sind deutlich verlängert. Die Trommel wurde arretirt, ehe sich noch die ursprüngliche Frequenz eingestellt hatte. Ob zur Erklärung des besonders langen Herzstillstandes ein Ausfall der Vorhof- und Kammersystole herangezogen werden muss, möge dahingestellt bleiben: es hätte eine solche Auffassung mit Rücksicht auf den Umstand, dass dieser Stillstand ganz plötzlich auftritt und nicht sehr viel länger ist als die Dauer der zwei vorangehenden bezw. nachfolgenden Perioden, vieles für sich.

Von unseren Beobachtungen, die eine frequenzändernde Beeinflussung der atrioventriculären Automatie durch Aenderungen im Vagustonus, also durch Aenderung des natürlichen Erregungszustandes beweisen, wollen wir an dieser Stelle nur jene besprechen, bei denen es sich um eine Beschleunigung der atrioventriculären Automatie durch Aenderungen im Vagustonus ohne gleichzeitige Aenderung im Ausgangspunkte des atrioventriculären Ursprungsreizes handelt. Eine solche Beobachtung ist in Fig. 26 wiedergegeben. Dafür, dass die in Fig. 26 zu sehenden, periodisch wiederkehrenden Herabsetzungen der Frequenz der atrioventriculären Automatie thatsächlich auf einen Vaguseinfluss zurückzuführen sind, spricht, dass diese Frequenzschwankungen in Beziehung standen zu



frustranen Athembewegungen. Wie bekannt sind Athembewegungen sehr häufig mit correspondirenden Schwankungen im Vagustonus verbunden. Wertheimer und Lepage[1]) haben darauf aufmerksam gemacht, dass die mit der Athmung einhergehenden Frequenzänderungen besonders stark bei gleichzeitiger Acceleranserregung ausgeprägt sind. Ferner werden die periodisch wiederkehrenden Frequenzherabsetzungen dadurch als Folge einer Vaguswirkung gekennzeichnet, dass sie mit einer Abschwächung der Pulsgrösse einhergehen, die in Ermangelung jedes entsprechenden Anhaltspunktes nur als Ausdruck einer Contractionsabschwächung der Kammer gedeutet werden können.

Der Einfluss der faradischen wie natürlichen Vaguserregung auf die Frequenz der atrioventriculären Reizbildung äussert sich ferner darin, dass die unter gleichzeitiger Vaguswirkung entstandenen atrioventriculären Automatien häufig eine auffallend niedrige Frequenz zeigten.

An dieser Stelle möchten wir noch auf die Erscheinung aufmerksam machen, dass die ersten Schläge einer atrioventriculären Automatie meist bei zunehmender Frequenz erfolgen. Wir lassen es dahin gestellt, ob dies lediglich Effect einer zunehmenden Acceleranserregung ist oder ob es sich hier auch um jene unabhängig von einer unmittelbaren Nervenwirkung vor sich gehende allmähliche Steigerung der Reizbildung handelt, wie sie bei Entwicklung der Kammerautomatie nach Durchschneidung der Uebergangsbündel beobachtet wird.

Aus unseren Beobachtungen entnehmen wir, dass eine Vaguserregung das Auftreten einer atrioventriculären Automatie infolge Acceleransreizung nur dann fördern kann, wenn dieselbe ausser einer frequenzherabsetzenden Wirkung auf die normale Reizbildungsstelle keine allzu starke Hemmungswirkung auf die atrioventriculäre Reizbildung entfaltet. Es wird verständlich, dass man insbesondere in der dyspnoischen Vaguserregung ein Mittel hat, das geeignet ist, das Auftreten einer atrioventriculären Automatie infolge Acceleranserregung zu fördern, da bei dieser der Erregungszustand des Vagus ganz allmählich anwächst und hierbei einen Grad passirt, in welchem die Stärke der Erregung eine solche ist, dass bei entsprechender frequenzhemmender Wirkung auf die nomotope Stelle die atrioventriculäre Reizbildung verhältnissmässig wenig beeinflusst wird.

Das Auftreten atrioventriculärer Automatie infolge faradischer Reizung des Vagus während einer bestehenden Acceleranserregung haben vor uns schon Rothberger und Winterberg beobachtet. Es scheint uns begreiflich, dass wir nur bei Reizung des Vagus mit schwachen Strömen das Auftreten der atrioventriculären Automatie beobachten konnten, da wir eben erörtert haben, dass durch Vagusreizung leicht die atrioventriculäre Reizbildung unterdrückt werden kann; die häufig gemachte Beobachtung, dass gleichzeitig begonnene Vagus- und Acceleransreizung keine besonders günstige Combination für das Auftreten einer atrioventriculären Automatie abgeben, ist möglicher Weise darauf zurückzuführen, dass die Acceleranserregung eine sehr lange Latenzzeit hat

1) Journal de physiolog. 1899. p. 236.



und die schon früher aufgetretene Vaguswirkung ihrer Ausbildung entgegenarbeitet.

In unseren Versuchen nahmen wir fast immer die faradische Reizung des rechten Vagus vor, auch die dyspnoische Vaguserregung wurde auf dem Wege des rechten Vagus vermittelt, so dass wir nicht in der Lage sind, zu der Frage Stellung zu nehmen, ob ein Unterschied zwischen der Erregung des rechten oder des linken Vagus in Bezug auf das Auftreten der atrioventriculären Automatie besteht. Mit Rücksicht darauf, dass Rothberger und Winterberg über eine Beobachtung berichten, nach welcher der linke hemmend auf die Frequenz atrioventriculärer Automatie gewirkt hat, möchten wir bemerken, dass in dem von uns angeführten Beispiele der Frequenzherabsetzung einer atrioventriculären Automatie durch Vagusreizung der rechte Vagus gereizt wurde, ferner, dass in den Fällen von Beeinflussung der Frequenz der atrioventriculären Automatie durch Schwankungen des Vagustonus diese auch auf dem Wege des rechten Vagus vermittelt wurden.

In seinem Erlanger Referate (15) formulirt H. E. Hering die allgemeinen Bedingungen, unter denen es zur heterotopen Automatie kommen kann, folgendermaassen:

„Es kann zur heterotopen Automatie kommen:

1. Wenn die Ursprungsreize am normalen Ausgangspunkte, die nomotopen, sich seltener oder gar nicht mehr entwickeln.
2. Wenn die heterotopen Ursprungsreize durch eine entsprechende Ursache zu einer rascheren Reizbildung veranlasst werden als die nomotopen.
3. Wenn die Reizleitung von dem Bildungsort der nomotopen Ursprungsreize functionell oder anatomisch, zeitweilig oder dauernd aufgehoben ist.“

Das Auftreten einer atrioventriculären Automatie infolge combinirter Erregung des Accelerans und Vagus wird man im Allgemeinen nun darauf zu beziehen haben, dass sich die nach der Hering'schen Formulirung sub 1 und 2 genannten Bedingungen bezüglich ihrer Wirkung auf das Auftreten heterotoper Ursprungsreize combiniren: Die Vaguserregung bedingt eine seltenere Entwickelung der Ursprungsreize bezw. ein Sistiren dieser Entwickelung, die Acceleranserregung veranlasst eine raschere Bildung der heterotopen Reize.

Es scheint nicht ausgeschlossen, dass sich auch Punkt 2 mit Punkt 3 combiniren kann.

4. Ueber den Ausgangspunkt der Ursprungsreize bei atrioventriculärer Automatie und seine gelegentlichen Aenderungen während derselben.

Für die nähere Bestimmung des Ausgangspunktes des Ursprungsreizes bei atrioventriculärer Automatie ist die Grösse des Intervalles As—Vs bezw. Vs—As bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Dauer der normalen Ueberleitung unter den gegebenen Umständen maassgebend. In



den von uns am atropinisirten Thier infolge Acceleranserregung beobachteten atrioventriculären Automatien stellte sich das Intervall As—Vs sofort oder meist erst nach wenigen Schlägen auf einen Werth ein, den es während der ganzen Dauer der atrioventriculären Automatie beibehielt; erst beim Abklingen der Automatie pflegten sich Aenderungen im Intervall As—Vs einzustellen. Ebenso verhielten sich meist die bei Combination der Acceleranserregung mit einer dyspnoischen Vaguserregung aufgetretenen atrioventriculären Automatien; hier kamen gelegentlich auch im Verlaufe der atrioventriculären Automatie meist nur auf einige Schläge sich erstreckende, mit Frequenzänderung einhergehende Aenderungen im Intervall As—Vs vor (Fig. 10, 18 u. 14).

Fälle, in denen die in Folge Acceleransreizung während dyspnoischer Vaguserregung aufgetretene atrioventriculäre Automatie eine periodische Schwankung des Intervalles As—Vs zeigte, stellten unter bestimmten Bedingungen beobachtete Ausnahmen dar (Fig. 23). Bei den durch faradische Vagusreizung während des Bestandes der Acceleranserregung ausgelösten atrioventriculären Automatien pflegte das Intervall As—Vs häufig einen von Schlag zu Schlag sich ändernden Werth zu zeigen. Ganz ähnliche Aenderungen in der Grösse des Intervalles As—Vs konnte man auch während der in Folge des durch Morphium gesteigerten Vagustonus entstandenen atrioventriculären Automatie beobachten (Fig. 24).

Der Werth, auf den sich das Intervall As—Vs bei der am atropinisirten Thiere in Folge Acceleranserregung entstandenen atrioventriculären Automatie einstellte, betrug meist 0,03 Sec., ein Werth, der gut mit den Angaben von Rothberger und Winterberg übereinstimmt.

Bei den während dyspnoischer Vaguserregung durch Acceleranserregung ausgelösten atrioventriculären Automatien konnte die Grösse, auf die sich das Intervall As—Vs einstellte, zumeist nicht direct bestimmt werden, da die Herzabtheilungen nicht verzeichnet wurden. Das Intervall a—cp bewegt sich hierbei meist in Werthen, aus denen man schliessen kann, dass das Intervall As—Vs eine annähernd gleiche Dauer hat, wie bei den atrioventriculären Automatien am atropinisirten Thier oder noch kürzer ist; in einem Falle beobachteten wir jedoch, dass Acceleransreizung während dyspnoischer Vaguserregung eine atrioventriculäre Automatie auslöste, bei der das Intervall c—a 0,08 Sec. betrug.

H. E. Hering zog in seiner Mittheilung „Ueber successive Heterotopie der Ursprungsreize des Herzens und ihre Beziehung zur Heterodromie" aus seiner Beobachtung, dass die Ueberleitungsverzögerung zwischen Vorhof und Kammer im Tawara'schen Knoten erfolgt, den Schluss, dass es keine grosse Intervalländerung bewirken wird, wenn der Ursprungsreiz sich in der Nähe des Knotens, statt in der Gegend der Einmündungsstelle der oberen Hohlvenen entwickelt. Wir müssen daher in unseren Fällen, in denen eine Verkürzung von As—Vs bestand, den Ausgangspunkt der Ursprungsreize in den Tawara'schen Knoten verlegen. In jenem Fall (Fig. 22), in dem das Intervall c—a 0,08 Sec. betrug, ist es schwer zu sagen, wohin man den Ausgangspunkt der heterotopen Ursprungsreize zu verlegen hat. Das Intervall a—c betrug wenige Secunden vor dem Eintreten der umgekehrten Succession bei einer Frequenz,



deren Höhe ungefähr der Frequenz zur Zeit umgekehrter Succession von Vorhof und Kammer entspricht, 0,1 Sec.; das Intervall As—Vs hatte nach Eröffnung des Thorax bei annähernd gleicher Schlagfrequenz denselben Werth; wir dürfen daher mit einer gewissen Berechtigung annehmen, dass in dem hier besprochenen Falle Vs—As bei der umgekehrten Succession etwas kürzer ist, als es der Dauer der normalen Ueberleitung unter den gegebenen Umständen entsprechen würde.

Nach den eben erwähnten Befunden Hering's müssten wir hier den Ausgangspunkt des Ursprungsreizes zur Zeit umgekehrter Succession gleichfalls in den Tawara'schen Knoten verlegen. Der andere Grössenwerth des Intervalles weist darauf hin, dass der Ursprungsreiz bei der atrioventriculären Automatie in einem anderen Theil des Tawara'schen Knotens zu suchen ist, und zwar in einem Theile, der mehr kammerwärts gelegen ist.

Aschoff (16) unterscheidet im Tawara'schen Knoten zwei Abschnitte, einen Vorhofabschnitt und einen Kammerabschnitt, von denen nicht bekannt ist, in wie weit jeder einzelne an der Ueberleitungsverzögerung theilnimmt. Der Kammerabschnitt des Knotens steht im Hinblick auf seine Structur in so naher Beziehung zu dem aus ihm hervorgehenden His'schen Bündel und deren Verzweigungssystem, dass man nach Aschoff von einem grossen Kammerknoten sprechen kann, der schliesslich ebenso allmählich in die Kammermusculatur übergeht, wie der Vorhofsknoten in die Vorhofsmusculatur.

Da aus den Untersuchungen Hering's hervorgeht, dass die Ueberleitungsverzögerung wenigstens hauptsächlich nicht in dem Verzweigungssystem des Atrioventricularbündels zu Stande kommt, so darf man vermuthen, dass wahrscheinlich auch der Kammerabschnitt des Knotens wegen seiner nahezu identischen Structur keinen wesentlichen Antheil an der Ueberleitungsverzögerung hat, sondern dieselbe hauptsächlich im Vorhofabschnitt des Knotens stattfindet.

Die Aenderungen des Ausgangspunktes der Ursprungsreize, welche gelegentlich im Verlaufe einer durch linksseitige Acceleransreizung während dyspnoischer Vaguserregung ausgelösten atrioventriculären Automatie beobachtet wurden, waren häufig von derartigen Aenderungen der Frequenz des Herzschlages und der Stärke der Kammercontraction bezw. des Pulses begleitet, dass man aus den letzteren einen Schluss auf die Genese der Aenderung des Ursprungsreizes ziehen konnte.

Die hier zu besprechenden Aenderungen des Ausgangspunktes der Ursprungsreize während des Bestandes einer atrioventriculären Automatie äusserten sich darin, dass plötzlich die c-Welle in einem mehr oder minder langen Intervalle der a-Welle voranging, also eine umgekehrte Succession von Vorhof und Kammer eintrat. Die den Herzschlägen mit umgekehrter Succession (z. B. Fig. 10, 18 u. 14) vorangehenden Vorhofs- bezw. Kammerperioden waren deutlich verlängert, oft erfolgten auch noch die den Herzschlägen mit umgekehrter Succession folgenden atrioventriculären Schläge, bei denen As—Vs denselben Werth hatte, wie bei den atrioventriculären Schlägen, die den Herzschlägen mit umgekehrter Succession vorausgegangen waren, mit herabgesetzter Frequenz (Fig. 10).



Die Grösse der den Herzschlägen mit umgekehrter Succession entsprechenden Pulse war meist verkleinert, und zwar unabhängig von der Art der Successionsänderung derart, dass der dem ersten Herzschlage mit umgekehrter Succession entsprechende Puls stärker verkleinert war (Fig. 18); oft zeigten auch noch diejenigen Pulse (Fig. 10) eine Verkleinerung, welche den atrioventriculären Schlägen entsprachen, die wieder dasselbe Intervall As—Vs zeigten, wie die atrioventriculären Schläge vor dem Auftreten der Schläge mit umgekehrter Succession. Wurden bei geöffnetem Thorax (Fig. 23) die Suspensionscurven des Vorhofes und der Kammer aufgenommen, so zeigten diese, der Verkleinerung der Arterienpulse entsprechend, eine Verkleinerung der Ausschläge des Vorhofes und der Kammer. Diese Verkleinerung der Pulse bezw. Verkleinerung der Suspensionscurve müssen, da sie sich aus den durch die geänderte Succession bedingten geänderten Füllungs- und Entleerungsbedingungen der Herzabschnitte allein nicht erklären lassen, auf eine Abschwächung der Contractionskraft des Vorhofes und der Kammer bezogen werden. Mit Rücksicht darauf, dass diese Contractionsabschwächung mit einer Frequenzherabsetzung des Herzschlages einhergeht, erscheint es am wahrscheinlichsten, diese beide Erscheinungen auf eine gemeinsame Ursache zu beziehen und als Folge einer vorübergehenden Steigerung des Vagustonus aufzufassen.

Von diesem Gesichtspunkt aus wird auch die Beobachtung verständlich, dass eine durch Acceleransreizung während dyspnoischer Vaguserregung entstandene atrioventriculäre Automatie mit dem Eintreten einiger mit herabgesetzter Frequenz erfolgenden abgeschwächten Herzschlägen umgekehrter Succession enden kann, sobald durch Sistirung der Acceleransreizung der Einfluss des Vagustonus auf die atrioventriculäre Reizbildungsstelle plötzlich gesteigert wird.

Im Einklang mit dem soeben erörterten Befunde einer Aenderung des Ausgangspunktes der Ursprungsreize bei einer durch Acceleransreizung ausgelösten atrioventriculären Automatie unter dem Einfluss einer dyspnoischen Steigerung des Vagustonus, wobei sich diese Aenderung darin äussert, dass die Ursprungsreize sich vorübergehend an einem mehr kammerwärts gelegenen Orte bilden, steht die Beobachtung, dass auch bei der durch Morphin bedingten Steigerung des Vagustonus leicht Ursprungsreize zur Geltung kommen, welche, wie aus der umgekehrten Succession von Vorhof und Kammer hervorgeht, sich an einem mehr gegen die Kammer zu gelegenen Orte entwickeln. Auch nach faradischen, wärend des Bestandes einer Acceleranserregung vorgenommenen Vagusreizungen (s. Fig. 5) sahen wir das Auftreten von atrioventriculären Schlägen mit umgekehrter Succession, wie auch Rothberger und Winterberg gelegentlich der Beschreibung einer durch combinirte Accelerans- und faradische Vagusreizung erzeugten atrioventriculären Automatie bemerkt haben, dass die Ursprungsreize „offenbar weiter kammerwärts" gelegen waren.

Auf Grund all dieser Befunde erscheint uns die Annahme berechtigt, dass durch Vaguserregung innerhalb des atrioventriculären Systems die Reizbildung an mehr vorhofwärts gelegenen Stellen unterdrückt, dagegen



die Reizbildung an den mehr kammerwärts gelegenen Stellen gefördert werden kann. Die Erklärung für diese Erscheinung wäre dann vielleicht die, dass mit zunehmender Vaguserregung zunächst die mehr vorhofwärts gelegenen Reizbildungsstellen im stärkeren Maasse hemmend beeinflusst werden, als die kammerwärts gelegenen. Diese Erscheinungen erbringen gleichzeitig den Beweis, dass die Bildung atrioventriculärer Ursprungsreize auch durch die natürliche Vaguserregung hemmend beeinflusst werden kann. Auch die schon mehrfach berührten periodischen Aenderungen des Ausgangspunktes der Ursprungsreize, welche nach Reizung des linken Ganglion cerv. inf. während einer dyspnoischen Vaguserregung beobachtet wurden, müssen auf periodische Schwankungen des Vagustonus zurückgeführt werden.

Die Beziehung zwischen den Aenderungen der Frequenz und den Aenderungen des Intervalles As—Vs sind in Fig. 23 im Allgemeinen derart, dass mit abnehmender Frequenz eine Abnahme des Intervalles As—Vs schliesslich eine Umkehr, mit zunehmender Frequenz eine Zunahme des Intervalles As—Vs erfolgt.

Da wir aus Gründen, auf die wir schon bei der Beschreibung der Versuchsergebnisse eingegangen sind, eine Dissociation ausschliessen müssen, so können wir annehmen, dass die eben angeführte Beziehung der Frequenz- und Intervalländerungen der Ausdruck dafür ist, dass mit abnehmender Frequenz die Ursprungsreize von mehr kammerwärts gelegenen Stellen des Tawara'schen Knotens ausgehen.

Genau so schwierig wie die Entscheidung ist, ob ein bestimmtes rückläufiges Intervall Vs—As, dessen Dauer ungefähr der normalen Ueberleitungszeit entspricht, schon auf eine unterhalb des Tawara'schen Knotens gelegene Stelle als Ausgangspunkt des Ursprungsreizes hindeutet, genau so schwer ist es unter Umständen festzustellen, ob ein rechtläufiges Intervall As—Vs, dessen Dauer annähernd der normalen Ueberleitungszeit entspricht, schon auf den Sinusknoten als Ausgangspunkt des Ursprungsreizes hindeutet, da nach den Untersuchungen Hering's die Ueberleitungsverzögerung wesentlich dadurch bedingt ist, dass die Erregung den Tawara'schen Knoten durchläuft. Wir müssen es daher dahingestellt sein lassen, ob die im Verlaufe der periodischen Intervalländerungen beobachteten Intervalle, die einer normalen Succession entsprechen, darauf hindeuten, dass die Ursprungsreize gelegentlich von der normalen Reizbildungsstelle ausgegangen sind.

Mit Herabsetzung der Frequenz des Herzschlags ging stets eine Verkleinerung der Suspensionscurven, insbesondere der der Kammer, einher, die, wie wir an einer früheren Stelle auseinander gesetzt haben, nur der Ausdruck einer Abnahme der Contractionsstärke sein können. Wir sehen also auch die in Fig. 23 beschriebenen, periodisch auftretenden Aenderungen der Ursprungsreize mit der auf Vaguserregung hindeutenden Abnahme der Frequenz der Contractionsstärke einhergehen. Wir sind in der Lage, in dem hier beschriebenen Fall einiges über die Genese der periodischen Aenderungen des Vagustonus auszusagen. Es liessen sich nämlich während des Bestandes derselben frustrane Athembewegungen, deren Frequenz ungefähr der Frequenz der periodischen Schwankungen



entsprach, beobachten. Da nun bekanntermaassen mit der Inspiration eine Herabsetzung des Vagustonus einhergeht, so lag es nahe, die hier beobachteten Schwankungen des Vagustonus auf diese frustranen Athembewegungen zurückzuführen. Die Richtigkeit dieser Anschauung erfuhr dadurch eine Stütze, dass die in diesem Versuche durch linksseitige Acceleransreizung ausgelösten periodischen Schwankungen der Herzschlagfrequenz, der Contractionsstärke und des Ausgangspunktes des Ursprungsreizes bei etwas stärkerer Curaresirung nicht oder gerade nur angedeutet zu beobachten waren, ferner, dass bei noch stärkerer Curaresirung Acceleransreizung nur eine Beschleunigung bei normaler Schlagfolge ohne periodische Frequenz- und Stärkeänderung zur Folge hatte. Bei dem gleichen Versuchsthiere wurde in einem früheren Stadium des Versuches nach Reizung des linken Accelerans während dyspnoischer Vaguserregung das periodische Auftreten von atrioventriculärer Automatie beobachtet, wobei die atrioventriculären Schläge mit grösserer Frequenz erfolgten, als die Schläge von normaler Succession und die den ersteren entsprechenden Pulse grösser waren, als jene, die den letzteren entsprachen.

Da hier das Auftreten der atrioventriculären Schläge mit einer Steigerung der Schlagfrequenz und Vergrösserung der Pulse einhergeht, so wird man dasselbe wohl mit einer Steigerung des Acceleranstonus in Zusammenhang bringen müssen. Da auch hier das periodische Auftreten atrioventriculärer Schläge mit frustraner Athembewegung in Zusammenhang stand, so darf man wohl annehmen, dass der mit der Athembewegung eingehende Nachlass des Vagustonus die Ursache für die Steigerung des Acceleranstonus abgab, da, worauf wir hier nicht näher eingehen wollen, bei der antagonistischen Wirkungsweise des Vagus und Accelerans bei Ausschaltung der hemmenden Kraft des Vagus die beschleunigende Kraft des Accelerans frei wird. (Vergleiche H. E. Hering: Ueber die Beziehung der extracardialen Herznerven zur Steigerung der Herzschlagzahl bei Muskelthätigkeit. Pflüger's Archiv. Bd. 60. S. 480.)

Dass nach den hier gegebenen Erörterungen einmal die Steigerung des Vagustonus, ein anderes Mal die Herabsetzung desselben das Auftreten einer atrioventriculären Schlagfolge begünstigt, erscheint nicht unverständlich, wenn man bedenkt, dass sowohl Vaguswirkung wie Acceleranswirkung das Auftreten atrioventriculärer Automatie begünstigen kann. Es möge darauf hingewiesen sein, dass die Periode der atrioventriculären Schlagfolge unter Umständen weniger Schläge umfasst, schliesslich nur durch zwei oder einen atrioventriculären Schlag repräsentirt wird, welche in Form von Extrasystolen auftraten, eine Erscheinung, die in Fig. 28 wiedergegeben ist und auf die wir später auf Seite 449 wieder zurückkommen.

5. Ueber die Deutung der Intervalländerungen bei der Entwicklung und Rückbildung der atrioventriculären Automatie.

Es empfiehlt sich bei Abhandlung dieses Gegenstandes die Beobachtungen über Entwicklung und Rückbildung der atrioventriculären Automatie, die am atropinisirten Thiere gemacht worden, von jenen, die bei dyspnoischer Vaguserregung gewonnen wurden, gesondert zu betrachten.



a) Am atropinisirten Thiere.

Wenn wir unsere am atropinisirten Thier über die Entwicklung der atrioventriculären Automatie in Folge von Reizung des linken Accelerans gemachten Beobachtungen sichten, so ergiebt sich, dass wir das Auftreten atrioventriculärer Automatie unter zwei verschiedenen Formen gesehen haben. In dem einen Theil der Fälle tritt jene Intervallverkürzung, welche im ganzen weiteren Verlaufe der atrioventriculären Automatie wenigstens annähernd bestehen bleibt, mit einem einzigen Schlage auf; hierbei ist nur die Kammerperiode, die den ersten Herzschlag, der das betreffende verkürzte Intervall zeigt, verkürzt, nicht jedoch die ihm vorangehende Vorhofsperiode, die ganz gleich lang ist wie die ihr vorangehende Kammerperiode. In den anderen Fällen tritt jene Intervallverkürzung, welche im ganzen weiteren Verlaufe der atrioventriculären Automatie wenigstens annähernd bestehen bleibt, nicht gleich bei jenem Herzschlag auf, der dem als letzten Normalschlag aufgefassten Herzschlag folgt, sondern es erscheinen zwischen dem letzten Schlage und jedem Schlage, der als erster die während des weiteren Verlaufes der atrioventriculären Automatie bestehen bleibende Intervallverkürzung aufweist, noch ein oder zwei Herzschläge, deren Intervall As—Vs erheblich kürzer ist als das letzte normale As—Vs-Intervall, jedoch noch länger ist als jenes As—Vs-Intervall, welches während des weiteren Verlaufes der atrioventriculären Automatie bestehen bleibt; hierbei tritt eine Verkürzung der Vorhofsperiode erst vor dem ersten oder zweiten Herzschlage, der die weiter bestehen bleibende Intervallverkürzung zeigt, ein.

Gehen wir nun an die Deutung der in den ersteren Fällen beobachteten Intervallveränderungen, so kann darüber kein Zweifel sein, dass die Kammer bei dem ersten Herzschlage mit verkürztem Intervall bereits von einem atrioventriculären Ursprungsreiz aus in Erregung versetzt wird. Von wo aus die ihm entsprechende Vorhofcontraction in Erregung versetzt wird, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Mit Rücksicht darauf, dass der Vorhofrhythmus sich garnicht geändert hat, muss man die Möglichkeit offen lassen, dass der Vorhof, der nahezu gleichzeitig von zwei Reizbildungsstellen aus in Erregung versetzt wird, ehe ihm die von dem atrioventriculären Ursprungsreiz ausgehende Erregung erreicht hat, noch von einem an der normalen Reizbildungsstelle entstehenden Ursprungsreiz in Erregung versetzt worden sein kann. Unter der letzteren Voraussetzung wäre das erste verkürzte Intervall das Product einer dissociirten Thätigkeit von Vorhof und Kammer, dadurch entstanden, dass der Vorhof seine Erregung von der nomotopen, die Kammer ihre Erregung von einer atrioventiculären Reizbildungsstelle her erhalten hat.

Bei den an zweiter Stelle genannten Fällen, bei denen es zu der bei der atrioventriculären Automatie schliesslich bestehenbleibenden Intervallverkürzung mehr allmählich kommt, kann man meist ausschliessen, dass die Intervallverkürzungen des einen oder der zwei Herzschläge, die dem Herzschlag, der zuerst die endgültige Intervallverkürzung aufweist, vorangehen, lediglich durch Heterodromie bedingt sind, weil die betreffende Intervalländerung zu unvermittelt auftritt.



Es ist nun die Frage zu discutiren, ob die der endgültigen Intervallverkürzung vorausgehenden bereits deutlich verkürzten Intervalle auf heterotope Ursprungsreize, die jedoch von einer dem Vorhof näher gelegenen Reizbildungsstelle ausgehen, als diejenigen Ursprungsreize, die die atrioventriculäre Automatie in ihrem weiteren Verlauf erzeugen, zu beziehen sind. Wenn man erwägt, dass die diesen Herzschlägen mit bereits deutlich verkürztem Intervalle entsprechenden Vorhofschläge in genau demselben Rhythmus erfolgen wie die vorangehenden, so wird man eher der Meinung zuneigen, dass diese der endgültigen Intervallverkürzung vorausgehenden, bereits deutlich verkürzten Intervalle dadurch entstehen, dass nur die Kammer von einem atrioventriculären Ursprungsreiz in Erregung versetzt wird, die Vorhöfe aber, da die atrioventriculären Ursprungsreize sehr wenig vorzeitig sind, auch auf den nomotopen Reiz hin schlagen und sich gegenüber der von dem nomotopen Reiz ausgehenden Erregung refractär verhalten. Erst wenn der atrioventriculäre Ursprungsreiz noch vorzeitiger kommt, gelangt seine Erregung zum Vorhof, ehe derselbe von der nomotopen Stelle aus in Erregung versetzt worden ist und sowohl Kammer wie Vorhof contrahiren sich auf den atrioventriculären Ursprungsreiz hin.

Wenn wir die bei der Entwicklung der atrioventriculären Automatie allmählich zunehmende Intervallverkürzung in der eben angegebenen Weise erklären, so folgen wir hierin Rothberger und Winterberg (6); doch möchten wir darauf verweisen, dass diese Erklärung, wenn sie auch für jene Fälle, wo der Vorhofsrhythmus bei beginnender Intervallverkürzung zunächst nicht beschleunigt wird, am einfachsten, doch nicht ganz zwingend ist, wie wir später noch besprechen werden.

Rothberger und Winterberg (6) haben bei der Schilderung ihrer Versuche betont, dass „der Uebergang von der normalen Contractionsfolge zur atrioventriculären Automatie und umgekehrt von dieser zu jener nicht plötzlich mit einem Schlage erfolgt, sondern allmählich, sodass das Intervall zwischen Vorhof- und Kammersystole nach und nach kürzer bezw. bei der Rückbildungserscheinung nach und nach länger wird“. Diese Behauptung lässt sich in dieser allgemeinen Fassung selbst an atropinisirten Thieren, an denen Rothberger und Winterberg hauptsächlich ihre diesbezüglichen Untersuchungen machten, nicht aufrecht erhalten.

Bezüglich der Entwicklung der atrioventriculären Automatie beweisen dies jene unserer Beobachtungen, in denen die während der ganzen atrioventriculären Automatie gleichbleibende Intervallverkürzung mit einem Schlage eintrat (Fig. 8).

Bezüglich der Rückbildung der atrioventriculären Automatie geht dies aus einer unserer Beobachtungen hervor, bei der der Uebergang von der atrioventriculären zur normalen Schlagfolge ganz plötzlich mit einem Schlage erfolgte, wobei die Vorhofssystole des ersten normalen Schlages genau in demselben Rhythmus erfolgte wie die Vorhofssystole der atrioventriculären Schläge (Fig. 9). Da die Vorhofssystole des atrioventriculären Schlages von der atrioventriculären Reizbildungsstelle, die Vorhofssystole des normalen Schlages von der nomotopen Reizbildungsstelle in Erregung versetzt worden sein muss, so geht daraus hervor, dass ein



plötzlicher Wechsel im Ausgangspunkt des Ursprungsreizes ohne jede Rhythmusänderung des Vorhofs erfolgen kann; es zwingt daher der Umstand, dass bei allmählich eintretender Intervallverkürzung im Beginn der atrioventriculären Automatie der Vorhofsrhythmus zunächst gewahrt bleibt, nicht unbedingt zu dem Schluss, dass hier der Vorhof von der nomotopen Reizbildungsstelle aus in Erregung versetzt worden sein muss.

b) Unter dem Einfluss einer Vagusreizung.

Die Entwicklung einer durch linksseitige Acceleranserregung ausgelösten atrioventriculären Automatie während einer gleichzeitigen dyspnoischen oder faradischen Erregung des rechten Vagus vollzog sich in den meisten Fällen in der Weise, dass jene Intervallverkürzung, welche im Verlaufe der atrioventriculären Automatie andauernd bestand, mit einem Schlage einsetzte. Dies konnte sich in verschiedener Weise vollziehen; wir beobachteten, dass bei dem plötzlichen Einsetzen des atrioventriculären Schlages entweder die diesem Schlage vorangehende Vorhof- sowie Kammerperiode gegenüber den vorangehenden Vorhof- bezw. Kammerperioden verkürzt oder verlängert, ferner, dass bei gleichbleibender Vorhofsperiodenlänge die dem atrioventriculären Schlage vorangehende Kammerperiode verkürzt oder die bei gleichbleibender Kammerperiodenlänge die dem atrioventriculären Schlage vorangehende Vorhofsperiode verlängert sein konnte.

Aus den hier angeführten Beobachtungen geht hervor, dass eine in Folge Acceleranserregung während einer Vaguserregung entstandene atrioventriculäre Automatie entweder deshalb in Erscheinung tritt, weil die atrioventriculäre Reizbildung mit einem Schlage die nomotope Reizbildung in ihrer Frequenz überholt [in allen Fällen (Figg. 10, 11, 12, 15), in denen die dem ersten atrioventriculären Schlage vorangehende Kammer- sowie Vorhofsperiode oder Kammerperiode allein verkürzt ist] oder deshalb, weil die nomotope Reizbildung sich plötzlich verlangsamt [in allen Fällen (Figg. 10, 11, 13, 14), in denen die dem ersten atrioventriculären Schlage vorangehende Vorhofs- und Kammerperiode oder die Vorhofsperiode allein verlängert ist].

In anderen, nach unseren Beobachtungen selteneren Fällen trat eine Intervallverkürzung, die im weiteren Verlauf der atrioventriculären Automatie bestehen blieb, mehr allmählich auf, wie wir es schon an atropinisirten Thieren beschrieben haben: es schoben sich zwischen jenem Herzschlage, den man noch als das Product einer nomotopen Reizbildung auffassen konnte, Herzschläge ein, deren Intervall deutlich, jedoch noch nicht so stark verkürzt war, wie das Intervall im weiteren Verlauf der atrioventriculären Automatie.

Es ist hier nun die Frage zu constatiren, ob man diese allmähliche Verkürzung des Intervalls bei der Entwicklung der atrioventriculären Automatie durch eine vorübergehende Dissociation erklären soll, die dadurch zu Stande kommt, dass beim Auftreten der atrioventriculären Automatie vorübergehend der Vorhof von der nomotopen, die Kammer von der atrioventriculären Reizbildungsstelle aus in Erregung versetzt wird, wie wir dies schon gelegentlich der Besprechung unserer ein-



schlägigen Beobachtungen am atropinisirten Thiere erörtert haben. Es dürfte zweckmässig sein, bei der Besprechung dieser Frage an ein bestimmtes Beispiel anzuknüpfen. In Fig. 17, in der man nach Beendigung der faradischen Acceleranserregung das Auftreten, Verschwinden und Wiederauftreten einer atrioventriculären Automatie sieht, erscheint die Erklärung der allmählich eintretenden Verkürzung des Intervalles a—cp beim Auftreten der atrioventriculären Automatie durch eine vorübergehende Dissociation nicht unmöglich; beim ersten Auftreten hätten wir anzunehmen, dass die allmähliche Verkürzung dadurch zu Stande kommt, dass bei gleichbleibender Frequenz der nomotopen Reizbildung sich die Frequenz der atrioventriculären Reizbildung steigert; beim zweiten hätten wir anzunehmen, dass diese allmähliche Verkürzung zunächst dadurch zu Stande kommt, dass sich erst die atrioventriculäre Reizbildung mehr steigert als die nomotope Reizbildung, dann aber die nomotope Reizbildung schneller abnimmt als die atrioventriculäre; diese letztere Annahme hat gewisse Schwierigkeiten, weil man nicht ohne Weiteres einsieht, warum jener die Reizbildung beeinflussende Factor erst stärker die Frequenz der nomotopen, später die der atrioventriculären Reizbildungsstelle beeinflussen soll.

Es erscheint uns deshalb nicht schwieriger vorstellbar zu sein, dass gerade in den Fällen, in denen sich die Wirkung der Accelerans- und Vaguserregung combiniren, die beim Auftreten einer atrioventriculären Automatie zu beobachtenden Intervalländerungen auch durch Aenderungen im Ausgangspunkt des Ursprungsreizes bedingt sein könnten, zumal wir wissen, dass Aenderungen des Vagustonus gelegentlich solche Aenderungen des Ausgangspunktes hervorrufen können. Ueberhaupt erscheint die Annahme ungleichsinniger Schwankungen der Frequenz der nomotopen und atrioventriculären Reizbildung sehr willkürlich.

Auch bei der Rückbildung der durch linksseitige Acceleransreizung in Combination mit einer Vaguserregung ausgelösten atrioventriculären Automatie konnten wir einen ganz plötzlichen oder mehr allmählichen Uebergang in die normale Schlagfolge beobachten. Die in Fig. 10 zu beobachtende Art der Rückbildung, bei der die atrioventriculäre Schlagfolge ohne jede vorübergehende Aenderung im Intervall a—cp ganz plötzlich während noch bestehender Acceleransreizung aufhört und nach einer langen Pause die normale Schlagfolge einsetzt, ist wohl darauf zurückzuführen, dass die dyspnoische Vaguserregung die atrioventriculäre Rückbildung plötzlich unterdrückte.

Das in Fig. 18 wiedergegebene Ende, über das wir schon auf Seite 406 u. 434 gesprochen haben, ist wohl in ähnlicher Weise zu erklären, nur kam es hier, ehe die atrioventriculäre Reizbildung gänzlich unterdrückt wurde, unter dem zunehmenden Vaguseinfluss noch zu zwei mit verminderter Frequenz erfolgenden atrioventriculären Schlägen, deren Ausgangspunkt mehr kammerwärts gelegen war. In Fig. 19 und 20 ist der plötzliche Uebergang der atrioventriculären Schlagfolge in die normale, wobei die dem atrioventriculären Schlage folgende Vorhofsperiode gegenüber der ihr vorangehenden Vorhofsperiode verkürzt ist, wohl dadurch zu erklären, dass durch den Nachlass der auf die nomotope Reiz-



bildung sich erstreckenden frequenzhemmenden Vaguswirkung die atrioventriculäre Reizbildung nicht mehr in Erscheinung treten kann. Der Nachlass der Vaguswirkung ist in Fig. 20 im Hinblick auf die kurz vorher sistirte faradische Vaguserregung ohne Weiteres verständlich; in Fig. 19 müssen wir annehmen, dass es sich um einen vorübergehenden Nachlass der Stärke des Vagustonus handelt, wie man ihn während dyspnoischer Vaguserregung nicht selten sieht.

Die angeführten Beispiele zeigen, dass je nach den Umständen ein plötzlicher Umschlag der atrioventriculären Schlagfolge einmal in Folge einer Zunahme, das andere Mal in Folge einer Abnahme der Vaguserregung erfolgen kann.

Was die Erklärung des ganz allmählichen Abklingens der atrioventriculären Automatie (Fig. 11, 12 u. 5), wobei das Intervall a—cp, das während der atrioventriculären Automatie bestand, immer mehr an Grösse zunimmt, bis es die Dauer der normalen Ueberleitungszeit erreicht, betrifft, so wäre zu bemerken, dass die von Rothberger und Winterberg geäusserte Anschauung einer vorübergehenden Dissociation sich nur festhalten lässt, wenn man an einer Stelle eine ohne bemerkbare Frequenzänderung vor sich gehende Aenderung im Ausgangspunkte des den Vorhof in Erregung versetzenden Reizes annimmt.

Da wir eine derartige Aenderung des Ausgangspunktes bei der plötzlichen Rückbildung einer atrioventriculären Automatie am atropinisirten Thiere sowie auch in unseren Versuchen mit combinirter Accelerans-Vaguserregung beobachten konnten, so scheint uns die Anschauung von Rothberger und Winterberg für eine Reihe von Fällen möglich zu sein.

6. Ueber das Auftreten von Extrasystolen in Folge heterotoper Ursprungsreize.

Die Beobachtungen, auf Grund deren wir eine Beziehung zwischen den nach linksseitiger Acceleransreizung auftretenden Extrasystolen einerseits und den länger oder kürzer andauernden atrioventriculären Automatien andererseits annehmen zu müssen glaubten, bestanden darin, dass erstens in einem Falle (Fig. 28), in dem nach linksseitiger Acceleransreizung Perioden von atrioventriculärer Automatie mit Perioden normaler Schlagfolge abwechselten, alle möglichen Uebergänge von länger oder kürzer andauernden Perioden atrioventriculärer Schlagfolge bis zum Auftreten vereinzelter atrioventriculärer Schläge bestanden, welche vollständig unter dem Bilde einer Extrasystole auftraten, dass zweitens linksseitige Acceleransreizung in Fällen (z. B. Fig. 29), in denen sie im Beginn des Versuches während dyspnoischer Vaguserregung langanhaltende atrioventriculäre Automatien bedingte, nach Atropinisirung vereinzelte Extrasystolen atrioventriculären Charakters auslöste, während rechtzeitige Acceleranserregung zwar gelegentlich auch Extrasystolen, jedoch auriculären Charakters auslöste.

Diese Beobachtungen zeigen, dass durch die nämliche Ursache — Acceleransreizung — einmal atrioventriculäre Extrasystolen, das andere Mal länger oder kürzer dauernde Serien atrioventriculärer Herzschläge auftreten können. Es liegt nun gewiss nahe, anzunehmen, dass die Reize,



durch welche diese Extrasystolen ausgelöst werden, derselben Natur sind wie die Reize, durch welche die nach Acceleransreizung auftretenden, länger und kürzer dauernden Serien atrioventriculärer Schläge ausgelöst werden, nämlich Ursprungsreize. Man kann an dieser Annahme umsomehr festhalten, als wir zeigen konnten, dass unter Umständen der erste Schlag der atrioventriculären Automatie in der gleichen Weise auftreten kann, wie eine Extrasystole, nämlich in der Weise, dass sowohl die ihm vorangehenden Vorhof- als auch Kammerperiode verkürzt ist (Fig. 15). Der Unterschied zwischen den in Folge der linksseitigen Acceleranserregung auftretenden Extrasystolen einerseits und den in Folge der Einwirkung der gleichen Ursache entstehenden atrioventriculären Automatie würde also nur darin bestehen, dass es sich bei den Extrasystolen um das Anregen einer atrioventriculären Reizbildung handelt, die nur zum Auftreten eines einzigen atrioventriculären Schlages führt, bei den atrioventriculären Automatien um eine solche, die zum Auftreten einer längeren oder kürzeren Reihe atrioventriculärer Schläge führt.

Die hier discutirten Beobachtungen bieten also eine wesentliche Stütze der von H. E. Hering in seinem Erlanger Referat über „Die Herzstörungen in ihrer Beziehung zu den specifischen Muskelsystemen des Herzens" im Jahre 1910 zuerst geäusserten und in einer im Jahre 1911 in der Münchener med. Wochenschrift (1) weiter ausgeführten Hypothese, dass es in vielen Fällen von Extrasystolie vielleicht heterotope Ursprungsreize sind, welche als Extrareize Extrasystolen auslösen.

Im Anschluss an diese Beobachtungen, die dafür sprechen, dass Extrasystolen dadurch entstehen können, dass bei Führung des Herzens durch die nomotope Reizbildung eine heterotope Reizbildungsstelle vorübergehend zur Reizbildung angeregt wird, möchten wir andere Beobachtungen mittheilen, die dahin zu deuten sind, dass es unter Umständen bei atrioventriculärer Automatie, d. h. bei Führung des Herzens durch eine heterotope Reizbildung, dadurch zu Extrasystolen kommen kann, dass vorübergehend die nomotope oder eine auriculäre Reizbildungsstelle zur Reizbildung veranlasst wird. So scheint uns die in Fig. 25 wiedergegebene Extrasystolie, die während des Bestandes einer in Folge eines durch Morphin gesteigerten Vagustonus aufgetretenen atrioventriculären Automatie auftrat und sich darin äusserte, dass nach jedem zweiten atrioventriculären Schlag ein vorzeitiger Herzschlag mit normaler Succession auftrat, in dieser Weise zu deuten zu sein. An einzelnen Stellen sah man nicht nur einen, sondern zwei oder mehrere vorzeitige Schläge von normaler Succession die Reihe der atrioventriculären Schläge unterbrechen, was wohl so zu deuten ist, dass hier die nomotope Reizbildung während der Dauer mehrerer Schläge wieder die Führung des Herzens übernahm.

7. Einige Bemerkungen über das Auftreten von Dissociation von Vorhof und Kammer unter dem Einfluss der Erregung der extracardialen Herznerven.

Bei der Besprechung unserer einschlägigen Beobachtungen wollen wir zunächst von jener Beobachtung ausgehen, die darin bestand, dass eine während des Bestehens einer linksseitigen Acceleranserregung vor-



genommene faradische Vagusreizung zu einer Dissociation der Vorhof- und Kammerthätigkeit führte, welche nahezu bis an das Ende der Vaguswirkung bestand (Fig. 32). Beim Einsetzen der Aenderungen des Intervalles a—cp sehen wir eine allmähliche Abnahme dieses Intervalles. Die Möglichkeit, eine solche Aenderung als Dissociation aufzufassen, haben wir schon in einem früheren Abschnitte erörtert und möchten hier nur darauf hinweisen, dass diese Dissociation, zu der es vielleicht beim Auftreten einer atrioventriculären Automatie kommt, lediglich die Folge des Umstandes ist, dass der heterotope Ursprungsreiz, der den Kammerschlag auslöst, den Vorhof nicht erregen kann, weil er letzteren in seiner refractären Phase trifft und in ihrer Genese verschieden ist von der in diesem Capitel zu erörternden Dissociation.

Fassen wir die in einer allmählichen Verkürzung von a—cp bestehenden Intervalländerungen in Fig. 32 als die Folge einer dissociirten Thätigkeit auf, so würde es sich in Fig. 32 darum handeln, dass sogleich mit Beginn der faradischen Vagusreizung, wenn man von einem mit herabgesetzter Frequenz erfolgenden Normalschlag absieht, eine Dissociation vorhanden war. Es müsste dahingestellt bleiben, ob die dissociirt schlagenden Kammern stets von ein und demselben heterotopen Ursprungsreiz in Erregung versetzt werden oder von heterotopen Reizen an verschiedenen Stellen. Es ist jedoch nicht unbedingt nothwendig, in Fig. 32 schon die ersten Schläge mit verkürztem Intervall als das Product einer Dissociation aufzufassen, sondern man könnte die Erscheinung in Fig. 32 so deuten, dass es infolge der Vagusreizung zuerst zum Auftreten der atrioventriculären Schläge und erst im weiteren Verlaufe desselben zu einer Dissociation kommt. Wir können uns eine derartige Vorstellung um so eher bilden, als wir es durch eine Beobachtung wahrscheinlich machen konnten, dass es auch bei atrioventriculärer Schlagfolge zu Ueberleitungsstörungen kommen kann[1]). Wir beschrieben auf Seite 415 einen Befund, der auf eine Störung der Ueberleitung nach der Kammer hindeutet, ferner auf Seite 429 einen Befund, der einen Vorhof- und Kammersystolenausfall darzustellen schien, also eine Störung der Ueberleitung sowohl nach dem Vorhof als nach der Kammer.

Auch bei dieser Auffassung müsste man es dahin gestellt sein lassen, ob die Kammerschläge während atrioventriculärer Schlagfolge, sowie während der Dissociation immer von einem an der nämlichen Stelle entstehenden Ursprungsreiz in Erregung versetzt werden, oder ob es erst zu atrioventriculären Schlägen, deren Ausgangspunkt mehr kammerwärts

1) Bezüglich des Vorkommens von Ueberleitungsstörung der atrioventriculären Schlagfolge liegt folgende Beobachtung von H. E. Hering vor, die er in seiner Mittheilung (17) „Ueber den normalen Ausgangspunkt der Herzthätigkeit und seine Aenderung unter pathologischen Umständen" äusserte. „Schlagen ausser der Gegend des Tawara'schen Knotens auch die Kammern, so kann man feststellen, dass, falls die Kammern nicht gerade automatisch thätig sind, die Kammerschläge von den Pulsationen in der Gegend des Tawara'schen Knotens abhängen; die Kammersystolen folgen jenen Pulsationen in einem merkwürdigen Intervall; unter Umständen kann es auch zu Kammersystolenausfall kommen, indem nicht jede jener Pulsationen von einem Kammerschlag gefolgt ist, sondern nur jede zweite oder dritte."



gelegen ist, kommt und erst dann, wenn der Ursprungsreiz mehr kammerwärts gelegen ist, eine Dissociation auftritt.

Wir hätten hier noch zu erörtern, in welcher Weise sich die Erscheinung verstehen liesse, dass, obwohl im Allgemeinen eine Dissociation vorhanden war, gelegentlich ein Vorhofschlag auf die Kammer übergehen könnte. Betrachten wir zu diesem Zwecke die Intervallverhältnisse näher, so sehen wir, dass an keiner anderen Stelle die Vorhofserregung auf die Kammer hätte übergehen können, als an jenen beiden Stellen, an denen sie nach unserer Meinung thatsächlich übergegangen ist, denn an allen übrigen Stellen muss die Vorhofserregung die Kammer in einer refractären Periode antreffen. Wir brauchen also keine eigentliche Störung der Ueberleitung im engeren Sinne von Vorhof zu Kammer anzunehmen; die Kammer folgte dem Vorhof nur deshalb nicht, weil sie sich in dem Augenblick des Eintreffens der vom Vorhof kommenden Erregung gerade stets in einem refractären Stadium befand.

Anders muss die Erscheinung beurtheilt werden, dass die von einem heterotopen Reiz ausgehende Erregung niemals den Vorhof zu Contraction veranlasste, hier handelt es sich sicher nicht nur darum, dass der Vorhof deshalb sich nicht auf diese Erregung hin contrahirte, weil er sich gerade beim Eintreffen desselben in seiner refractären Periode befand, sondern hier muss man annehmen, dass die Ueberleitung der Erregung vom Ausgangspunkt des Ursprungsreizes zum Vorhofe aus einem anderen Grunde behindert war. Nach diesen Auseinandersetzungen hätten wir es hier wahrscheinlich damit zu thun, dass die Erregung nur in einer bestimmten Richtung nicht fortgeleitet wird, eine Erscheinung, auf die zuerst Engelmann (18) 1895 mit Bezug auf das Froschherz und 1911 H. E. Hering (1) mit Bezug auf das Säugethierherz aufmerksam machte.

Während Fig. 32 ein Beispiel dafür gab, dass unter Umständen eine Vagusreizung bei einer in Folge linksseitiger Acceleransreizung gesteigerten heterotopen Reizbildung zu Dissociation führen kann, so giebt Fig. 31 ein Beispiel, dass unter Umständen der Vagusreizung eine gleiche Wirkung zukommen kann, wenn eine durch $CaCl_2$-Zufuhr gesteigerte heterotope Reizbildung vorliegt. In Fig. 31 besteht die heterotope Reizbildung nach Sistirung der Vagusreizung noch einige Zeit fort, ohne dass die Dissociation fortbestehen würde, sondern die Kammerschläge lösen rückläufig Vorhofsschläge aus. Im Hinblick auf die deutliche Verlängerung des Intervalles Vs—As gegenüber dem Intervall As—Vs der nachfolgenden Normalschläge müssen wir den heterotopen Ursprungsreiz in die Kammer verlegen.

Rothberger und Winterberg (8) verzeichnen bei Hunden die Beobachtung, dass die nach $CaCl_2$- und $BaCl_2$-Vergiftung auftretende Ventrikeltachysystolie — die Autoren beziehen sich wesentlich auf $BaCl_2$-Vergiftung — meist nur auf den Vorhof durch rückläufige Erregung übergehe, wenn gleichzeitig eine Acceleransreizung stattfand.

Für unseren Fall, der allerdings von einem Kaninchen herrührt, trifft dies nicht zu, da wir nach abklingender Vaguswirkung, ohne dass eine auf Mitreizung des Accelerans zu beziehende Beschleunigung vorhanden gewesen wäre, eine rückläufige Schlagfolge eintrat.



Dass Vaguserregung unter Umständen zu einer Dissociation der Vorhof- und Kammerthätigkeit führen kann, ist bereits bekannt. So zeigt Fig. 19 der Mittheilung von Rihl „Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens" (5), dass es unter dem Einflusse einer dyspnoischen Vaguserregung beim Eintreten einer Ventrikeltachysystolie zu einer Dissociation kam; am Ende der erwähnten Figur sieht man Intervallverhältnisse, die darauf hindeuten, dass Vorhof und Kammer wieder in Abhängigkeit von einem Ursprungsreiz schlugen.

Weitere Beziehungen über Dissociation in Folge Vagusreizung hat 1906 von Tabora (19) aus dem Institute mitgetheilt und zwar bei Digitalisvergiftung. Hierbei kam es zu einer Dissociation in Folge Vaguserregung auch ohne dass der Vagus einen frequenzhemmenden Einfluss auf den Vorhof ausübte.

Im Jahre 1910 hebt H. E. Hering in einer Mittheilung „Ueber successive Heterotopie der Ursprungsreize des Herzens und ihre Beziehung zu Heterodromie" eine Beobachtung am Katzenherz hervor, die zeigt, dass auch am unvergifteten Herzen es durch Vagusreizung zu Dissociation bei unveränderter Vorhoffrequenz kommen kann.

Warum die in Fig. 30 wiedergegebene durch linksseitige Acceleranserregung ausgelöste heterotope Reizbildung nicht auch den Vorhof in Erregung versetzte, vermögen wir nicht mit Bestimmtheit zu sagen; da vor Einwirkung des Nicotins in diesem Versuch linksseitige Acceleransreizung immer eine atrioventriculäre Automatie auslöste, so müssen wir diese Aenderung im Effect der Acceleranserregung auf das Nicotin beziehen; wir müssen jedoch dahingestellt sein lassen, ob durch die Nicotinwirkung lediglich die Ueberleitung der Erregung nach dem Vorhof verhindert wurde oder ob auch etwa eine andere Reizbildungsstelle für die Acceleranserregung empfänglicher gemacht wurde und in Folge dessen die heterotopen Ursprungsreize einen anderen Ausgangspunkt haben als jene, die vor der Nicotinverabreichung nach Acceleranserregung die atrioventriculäre Automatie verursachen.

VI. Klinische Betrachtungen.

Martius hat in seiner Monographie über die paroxysmale Tachycardie als wichtigste klinische Symptome derselben folgende aufgezählt:

Plötzliches Vorkommen und Verschwinden des Anfalles, abnorme hohe Frequenzsteigerung im Anfall, sehr ausgesprochener „positiver Venenpuls", starke systolische Erschütterung der ganzen Herzgegend, dabei kleiner Radialpuls. Diese von Martius angeführten Symptome haben allgemeine Anerkennung gefunden.

Als weitere allgemein bekannte Symptome, die sich häufig in Fällen von paroxysmaler Tachycardie beobachten lassen, sind noch anzuführen: Das Vorkommen von extrasystolischer Arhythmie in der Zeit vor und nach dem Anfall, Schwankungen der Frequenz in der Anfallszeit, ferner die Möglichkeit, den Anfall durch psychische Einflüsse oder durch körperliche Anstrengung auszulösen, durch Pressen, insbesondere aber durch Vagusdruck zu unterdrücken. Das häufige Vorkommen der paroxys-

malen Tachycardien bei nervösen Patienten, die eben angeführte Entstehung durch psychische Einflüsse und Unterdrückung derselben durch Vaguserregung, nervösen Begleiterscheinungen des Anfalles, ausserdem das Fehlen eines entsprechenden anatomischen Befundes am Herzen haben die meisten Autoren veranlasst, die Ursache der paroxysmalen Tachycardie in einer Functionsänderung der extracardialen Nerven des Herzens zu suchen. Meist dachte man an eine Lähmung des Vagus; doch experimentelle Erfahrungen zeigten, dass die doppelseitige Durchschneidung der Vagi beim Hunde nur selten zur Frequenzsteigerung führte, die über 200 stieg; klinische Beobachtungen hatten ergeben, dass Fälle, bei denen man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit einen doppelseitigen Functionsausfall des Vagus hatte annehmen dürfen, meist nur eine zwischen 120—140 Schläge in der Min. schwankende Pulsfrequenz aufwiesen und nur ausnahmsweise eine Pulsfrequenz, die über 150 hinausging, zeigten. Demgegenüber steht die Thatsache, dass die Frequenz der paroxysmalen Tachycardie meist sehr hoch, oft über 200 in der Min. ist, eine Thatsache, die der Erklärung der paroxysmalen Tachycardie durch eine vorübergehende Vaguslähmung Schwierigkeiten machte.

Die Höhe der Frequenz während des Anfalles hat auch hier und da einem Autor Veranlassung gegeben an eine Acceleransreizung als auslösenden Factor der paroxysmalen Tachycardie zu denken, insbesondere, wenn der Anfall von Symptomen begleitet war, die man auf eine Sympathicusreizung beziehen zu können glaubte. Bereits in einer im Jahre 1909 in der Münchener med. Wochenschr. erschienenen Abhandlung „Ueber den normalen Ausgangspunkt der Herzthätigkeit und seine Aenderung unter pathologischen Umständen“ spricht H. E. Hering sich dahin aus, dass er nicht daran zweifele, dass in vielen Fällen von paroxysmaler Tachycardie die Production der Herzreize (Ursprungsreize oder Extrareize) an einer anderen Stelle gesteigert ist, als an jener, von der normaler Weise die Ursprungsreize ausgehen. In seinem im Jahre 1910 in Erlangen gehaltenen Referate „Ueber die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu dem specifischen Muskelsystem des Herzens“ führt H. E. Hering weiter aus, dass es sich bei den verschiedenen paroxysmalen Tachycardien seiner Meinung nach um eine heterotop-automatische Reizbildung handle, wobei der Unterschied der verschiedenen paroxysmalen Tachycardien wesentlich nur in der Verschiedenheit der die heterotope Automatie auslösenden Ursache bestünde.

Rothberger und Winterberg beschränken sich in ihrer 1910 erschienenen Mittheilung „Ueber die Beziehungen der Herznerven zur atrioventriculären Automatie“ auf den Hinweis, dass die Beschleunigung der Herzaction und die nicht selten anfallsweise auftretende atrioventriculäre Automatie beim Menschen darauf hindeutet, dass eine Reizung der beschleunigenden und zwar der die atrioventriculäre Grenze versorgenden Herznerven im Spiele ist.

Sehr eingehend mit der Frage der Entstehung der paroxysmalen Tachycardie durch heterotope Ursprungsreize beschäftigt sich Professor H. E. Hering auf Grund von Versuchen, die grossentheils in dieser Mittheilung ausführlich beschrieben wurden, in einer im Jahre 1911 in



der Münchener med. Wochenschr. erschienenen Abhandlung „Zur Analyse der paroxysmalen Tachycardie“ und erörtert hierbei ganz besonders die Frage, ob eine paroxysmale Tachycardie durch Erregung des Accelerans entstehen kann, wobei er im Hinblick auf seine experimentelle Erfahrung, dass Acceleranserregung heterotope Automatie hervorrufen kann, ferner, dass diese durch Acceleranserregung erzeugte Automatie bezüglich ihres plötzlichen Anfanges und plötzlichen Endes eine vollständige Analogie mit der klinisch bekannten paroxysmalen Tachycardie bieten kann, zum Schluss kommt, dass es möglich erscheint, die paroxysmale Tachycardie auf eine abnorme Erregung des Accelerans zurückzuführen.

In der genannten Mittheilung erwähnte H. E. Hering schon, dass durch Acceleransreizung bei bestehendem Vagustonus die Frequenz vorübergehend auf 285 steigen konnte. Wir haben in diesen Mittheilungen eine Figur wiedergegeben, aus der zu ersehen ist, dass die Frequenz der durch Acceleranserregung ausgelösten atrioventriculären Automatie zu einer Höhe steigen kann, die einer Minutenfrequenz von 360 entspricht; gerade diese Beobachtungen sind für die Erklärung der paroxysmalen Tachycardie von sehr grosser Wichtigkeit, da Rothberger und Winterberg nur das Auftreten einer atrioventriculären Automatie von geringerer Frequenz nach Acceleransreizung beobachtet hatten. Da unsere Beobachtungen zeigen, dass unter Umständen die Acceleranserregung auch atrioventriculäre Automatien von sehr hoher Frequenz auslösen kann, steht nichts im Wege, paroxysmale Tachycardie mit atrioventriculärer Schlagfolge von sehr hoher Frequenz gleichfalls auf eine Acceleranserregung zu beziehen.

In der genannten Mittheilung von H. E. Hering wird auch darauf aufmerksam gemacht, dass die klinisch beobachtete Thatsache des Verschwindens einer atrioventriculären paroxysmalen Tachycardie auf Vagusdruck mit dem von ihm erhobenen experimentellen Befund übereinstimmt, dass eine atrioventriculäre Schlagfolge durch Vaguszeizung beseitigt werden kann. Wir haben in der vorhergehenden Mittheilung experimentelle Befunde ausführlich beschrieben, aus denen hervorgeht, dass nicht nur eine periphere (faradische) Vagusreizung, sondern auch centrale (dyspnoische) Vaguserregung die genannte Wirkung auf die atrioventriculäre Automatie entfalten kann. Im Hinblick auf diese Feststellung erhält die Annahme von H. E. Hering, „dass auch in jenen Fällen, in denen die Patienten durch tiefe Inspiration, bezüglicherweise den Valsalva'schen Versuch (der mehr oder weniger stark bei jeder plötzlichen Muskelanstrengung unbewusst mit ausgeführt wird) die Tachycardie zum Verschwinden zu bringen, dies durch stärkere Beeinflussung der herzhemmenden Vagusfasern bewirkt wird“, eine noch überzeugendere experimentelle Stütze.

Wie schon erwähnt, hat Martius auch systolisches Erbeben der Herzwand und im Hinblick auf die verstärkte Herzthätigkeit geringe Pulsgrösse während paroxysmaler Tachycardie nachgewiesen. Wir konnten bei unseren Experimenten das Vorhandensein dieser beiden Erscheinungen auch bei der durch Acceleranserregung ausgelösten atrioventriculären Automatie mit grosser Deutlichkeit feststellen. Es sei hier darauf hin-



gewiesen, dass zur Erklärung der geringeren Pulsgrösse ausser der infolge der hohen Frequenz vorhandenen geringeren Dauer der Diastole der Kammer noch die infolge des mehr oder weniger gleichzeitigen Schlagens von Vorhof und Kammer erschwerte Füllung der Kammer in Betracht kommen.

Unsere Experimente haben weiter gezeigt, dass auch die gelegentlich bei paroxysmaler Tachycardie vorkommenden Frequenzschwankungen der Auffassung der paroxysmalen Tachycardie als einer durch Accelerans-erregung ausgelösten atrioventriculären Automatie nicht widerspricht und haben uns gelehrt, das Vorhandensein von Schwankungen im Vagustonus als Erklärungsmöglichkeit für derartige Frequenzschwankungen in Betracht zu ziehen.

Auch die gelegentlich bei atrioventriculären paroxysmalen Tachycardien zu beobachtende Erscheinung, dass es während der Tachycardie zu vereinzelten vorzeitigen Schlägen kommt (z. B. in dem Falle von Rihl), konnten wir bei einer durch Acceleranserregung ausgelösten atrioventriculären Tachycardie feststellen; leider war in diesem Falle die Venenpulscurve, wie schon bemerkt, bei einer zu langsamen Umdrehungsgeschwindigkeit der Trommel aufgenommen, um eine genaue Analyse des Ausgangspunktes dieser vorzeitigen Schläge zuzulassen.

Wir haben die experimentelle Beobachtung gemacht, dass unter bestimmten Bedingungen durch Acceleranserregung Kammertachysystolie entstanden ist, die nicht auf den Vorhof überging, dessen Frequenz jedoch auch beschleunigt wurde. Ich selbst habe vor Kurzem einen Fall (20) von paroxysmaler Tachycardie mitgetheilt, der im Anfall dem erwähnten experimentellen Befunde analoge Verhältnisse aufwies, insofern, als es in diesem Falle durch psychische Aufregung zu einer Kammertachysystolie kam, die nicht auf den Vorhof überging, der unabhängig von der Kammer eine Beschleunigung aufwies. Der genannte experimentelle Befund bietet nunmehr eine wesentliche Stütze meiner in der Mittheilung über den genannten Fall vertretenen Anschauung, dass es sich daselbst um eine durch Acceleransreizung ausgelöste heterotope Automatie handle. Bezüglich der Auffassung der auriculären paroxysmalen Tachycardien verweise ich auf die Ausführungen von H. E. Hering in der oben citirten Mittheilung, nach denen auch für diese Fälle die Ursache in einer heterotopen Automatie zu suchen, nicht ausgeschlossen erscheint.

Auch den bei dem durch Morphin gesteigerten Vagustonus auftretenden atrioventriculären Automatien kann man analoge klinische Beobachtungen gegenüber stellen. Im Jahre 1909 hat Belski (21) beobachtet, dass bei acutem Gelenkrheumatismus, Typhus sowie Scharlach atrioventriculäre Automatie in Zusammenhang mit einer Bradycardie auftreten kann. Er betont, dass in seinen Fällen die atrioventriculären Schläge im Vergleich zum Rhythmus der nomotopen Schläge stets nachzeitig erfolgten, ein Verhalten, das auch wir bei unseren Versuchen, in denen eine Steigerung des Vagustonus durch Morphin bestand, häufig beobachten konnten. Belski selbst weist auf eine unverkennbare Ab-



hängigkeit dieses Symptomes vom N. vagus hin, da er in allen seinen Fällen beständige, zuweilen starke Bradycardie sah, und weiterhin zu Zeiten, in denen in seinen Fällen gelegentlich spontane atrioventriculäre Schläge vorhanden waren, solche durch Vagusdruck künstlich hervorrufen konnte.

Ferner theilte J. Rihl (22) zwei Fälle von hochgradiger Bradycardie mit, bei denen atrioventriculäre Schlagfolge bestand; in einem dieser Fälle zeigte die Pulsfrequenz keine wesentliche Aenderung, während das Intervall Vorhofwelle—Carotispuls beständige Variationen seiner Dauer aufwies, sowie ich in Fig. 7 bei einem durch Morphin gesteigerten Vagustonus Aenderungen des Ausgangspunktes des Ursprungsreizes ohne wesentliche Frequenzänderung des Pulses einhergehen sah.

Ich selbst habe erst kürzlich einen Fall von atrioventriculärer Bradycardie beobachtet, den ich in einer gleichzeitig mit der vorliegenden Mittheilung erscheinenden Publication genauer beschrieben habe. Bei demselben ist besonders die häufige Aenderung des Ausgangspunktes der Ursprungsreize bemerkenswerth, welche sich in den verschiedensten Variationen der Succession von Vorhof und Kammer äussert. Es muss besonders darauf hingewiesen werden, dass es auch zu solchen Successionsänderungen kam, bei denen die Kammer vor dem Vorhof in einem Intervall schlug, das länger war, als die normale Ueberleitungszeit; es stimmt diese Beobachtung mit unserem experimentellen Befund bei der durch Morphin bedingten Vagustonussteigerung überein, welche zeigten, dass die heterotopen Ursprungsreize sehr häufig ihren Ausgangspunkt änderten und gelegentlich in die Kammer hinabrückten.

Auf die Möglichkeit, dass die die Extrasystolen bedingenden Extrareize heterotope Ursprungsreize sein könnten, hat H. E. Hering zuerst in seinem Erlanger Referat hingewiesen, und in seiner Mittheilung zur Analyse der paroxysmalen Tachycardie hat er diese Hypothese weiter discutirt. Eine wesentliche Stütze für diese Hypothese bildet die Thatsache, dass man sie häufig in der Zeit vor und nach dem Anfall der paroxysmalen Tachycardie beobachten kann. Unsere experimentellen Beobachtungen haben diese Erscheinung unserem Verständnisse näher gerückt, insofern als sie gezeigt haben, dass es in Folge faradischer Acceleransreizung während einer dyspnoischen Vaguserregung zu einer atrioventriculären Automatie kommen kann, die stellenweise durch nomotope Schläge unterbrochen wird; dabei werden allmählich die Perioden der nomotopen Schläge immer länger, die der heterotopen Schläge immer kürzer, bis letztere sich schliesslich als zwei oder ein atrioventriculärer Schlag repräsentiren, die in Form von Extrasystolen auftreten. Wir haben zeigen können, dass die soeben beschriebene Erscheinung des periodischen Auftretens der atrioventriculären Schlagfolge in Zusammenhang stand mit Schwankungen im Vagustonus (s. S. 436) und haben somit eine experimentelle Grundlage für die Vorstellung gewonnen, dass Schwankungen in der Erregung der extracardialen Herznerven Veranlassung geben können zum Auftreten von Extrasystolen.



Auch für die von uns experimentell beobachtete Erscheinung, dass während einer atrioventriculären Automatie, die in Folge eines durch Morphium gesteigerten Vagustonus entstanden war, Herzschläge mit normalem As—Vs-Intervall gelegentlich als Extrasystolen, vorübergehend sogar in Form von continuirlicher Bigeminie auftreten können, lässt sich eine bis zu einem gewissen Grade analoge klinische Erscheinung anführen. Ich konnte nämlich vor Kurzem einen Fall beobachten, bei dem es in Folge Vagusdruckes zu einem Herzstillstand mit nachfolgender Kammerautomatie kam, wobei jedem automatischen Kammerschlag ein vorzeitiger Herzschlag mit normalem Intervall von Vorhof und Kammer folgte. Ich habe diesen Fall in einer gleichzeitig mit der vorliegenden Mittheilung erschienenen Abhandlung ausführlich beschrieben.

Zusammenfassung.

In Folge faradischer oder dyspnoischer Erregung des linken Accelerans konnten wir bei vielen unserer Versuchsthiere das Auftreten atrioventriculären Automatie beobachten; meistens war der rechte Accelerans unversehrt; bei dyspnoischer Acceleranserregung war das rechte Ganglion cerv. inf. sammt der Ansa Vieusseni exstirpirt.

Was die Ergebnisse unserer Hundeversuche anbelangt, so sahen wir diese Erscheinung nur an solchen Hunden, denen Morphin verabreicht worden war. Vaguserregung zeigte sich als ein das Auftreten der atrioventriculären Automatie fördernder Umstand, insofern in vielen Fällen, in denen linksseitige Acceleransreizung allein keine atrioventriculäre Automatie bedingte, nach einer zweckmässigen Combination dieser Acceleransreizung mit einer Vaguserregung, sowohl faradischer als dyspnoischer, atrioventriculäre Automatie auftrat. Steigerung des Vagustonus in Folge Morphins kann unabhängig von einer faradischen Acceleranserregung atrioventriculäre Automatie bedingen.

Das Auftreten der atrioventriculären Schlagfolge erfolgte bei atropinisirten Thieren wie bei combinirter Erregung des Accelerans und des Vagus theils mit einem Schlag, indem die während des Bestandes der atrioventriculären Automatie vorhandene Intervallverkürzung ganz unvermittelt auftrat, theils mehr oder minder allmählich, indem erst nach einer Reihe von Schlägen sich das Intervall bis auf jenen Werth verkürzte, den es schliesslich beibehielt. Ebenso ging das Verschwinden der atrioventriculären Automatie theils mit einem Schlage, theils allmählich vor sich. In manchen Fällen blieb der Rhythmus der Vorhofschläge bei dem allmählichen Entstehen und Verschwinden erhalten; in diesen Fällen nehmen wir an, dass im Beginn und am Ende der atrioventriculären Automatie vorübergehend Vorhof und Kammer von zwei verschiedenen Reizbildungsstellen aus (nomotope und atrioventriculäre Reizbildungsstelle) in Erregung versetzt werden. In anderen Fällen von allmählichem Entstehen und Verschwinden, bei denen dieses mit Aenderung des Vorhofrhythmus wie des Kammerrhythmus einhergeht, erscheint es uns wahrscheinlicher, dass die Aenderungen im Intervall Aenderungen im Ausgangspunkt der Reizbildungsstelle innerhalb des Ueberleitungssystems anzeigen.



Die Schlagfrequenz der während dyspnoischer Vaguserregung in Folge linksseitiger far. Acceleransreizung hervorgerufenen atrioventriculären Automatie kann unter Umständen sehr hohe Werthe (in einem Falle 360 in der Minute) erreichen. Diese Thatsache lässt sich nicht allein durch Verschiedenheiten der anatomischen Innervationsverhältnisse der atrioventriculären Reizbildungsstelle erklären, sondern erfordert noch die Annahme einer gesteigerten Reizbildungsfähigkeit der atrioventriculären Reizbildungsstelle.

Die durch combinirte Wirkung des Vagus und des Accelerans entstandene atrioventriculäre Automatie lässt sich durch faradische Erregung eines Vagus oder durch Steigerung einer dyspnoischen Vaguserregung frequenzhemmend beeinflussen, bezw. unterdrücken. In Folge einer faradischen Vaguserregung oder Steigerung der dyspnoischen Vaguserregung während des Bestandes einer atrioventriculären Automatie kommt es gelegentlich unter Herabsetzung der Schlagfrequenz zu einer vorübergehenden Aenderung des Ausgangspunktes der atrioventriculären Reizbildung in dem Sinne, dass dieser mehr gegen die Kammer zu liegen kommt. Diese Erscheinung lässt sich vielleicht dadurch erklären, dass die Vaguserregung die mehr gegen den Vorhof gelegenen atrioventriculären Reizbildungsstellen stärker frequenzhemmend beeinflusst, als die mehr gegen die Kammer zu gelegenen Stellen, und auf diese Weise durch Herabsetzung der Frequenz der von den mehr vorhofwärts gelegenen Reizbildungsstellen ausgehenden Erregungen das Inerscheinungtreten einer in den mehr kammerwärts gelegenen Abschnitten sich vollziehenden Reizbildung fördert.

In einem Falle unserer Beobachtung konnten periodische Schwankungen der Frequenz, die mit periodischen Aenderungen im Ausgangspunkt der Ursprungsreize einhergingen, in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden mit periodischen Aenderungen im Tonus der extracardialen Herznerven, die in Beziehung standen zur Atheminnervation. In dem nämlichen Falle liess sich feststellen, dass die mit den erwähnten Tonusänderungen der extracardialen Herznerven in Verbindung stehenden Perioden atrioventriculärer Schlagfolge immer weniger Herzschläge umfassen, schliesslich nur durch einen einzelnen atrioventriculären Schlag repräsentirt wurden, der in Form einer Extrasystole auftrat.

Bei der durch Steigerung des Vagustonus erzeugten atrioventriculären Automatie konnte das Auftreten von Herzschlägen mit normaler Succession von Vorhof und Kammer in Form von Extrasystolen beobachtet werden. Es wird die Bedeutung der beiden letzt erwähnten Beobachtungen für die Auffassung, dass Extrareize Ursprungsreize sein können, discutirt.

Literatur.

1. H. E. Hering, Zur Analyse der paroxysmalen Tachycardie. Münchener med. Wochenschr. 1911. No. 37.
2. J. Rihl, Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen. Diese Zeitschr. 1909. Bd. 6.



3. H. E. Hering, Einiges über die Ursprungsreize des Säugethierherzens und ihre Beziehung zum Accelerans. Centralbl. f. Physiol. 1905. Bd. 19.
4. Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über Herzunregelmässigkeiten an Affen. Diese Zeitschr. 1906. Bd. 2.
5. J. Rihl, Experimentelle Analyse des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des Säugethierherzens (Fig. 21). Diese Zeitschr. 1904. Bd. 1.
6. C. J. Rothberger u. Winterberg, Ueber die Beziehungen der Herznerven zur atrioventriculären Automatie. Pflüger's Archiv. 1910. Bd. 135.
7. Dieselben, Ueber die Beziehungen der Herznerven zur automatischen Reizerzeugung und zum plötzlichen Herztode. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 141.
8. Dieselben, Ueber die experimentelle Erzeugung extrasystolischer ventriculärer Tachycardie durch Acceleransreizung. (Ein Beitrag zur Herzwirkung von Baryum und Calcium.) Pflüger's Archiv. 1911. Bd. 142.
9. H. E. Hering, Bemerkungen zur Erklärung des unregelmässigen Pulses (erste und zweite Mittheilung). Prager med. Wochenschr. 1902.
10a. A. Lohmann, Zur Automatie der Brückenfasern und der Ventrikel des Herzens. Engelmann's Archiv (phys. Th.). 1904. S. 431.
10b. Derselbe, Zur Automatie der Brückenfasern des Herzens (zweite Mitth.). Engelmann's Archiv. 1904. Suppl.-B.
11. H. E. Hering, Ueber den Stannius'schen Versuch und seine Modification am Herzen der Säugethiere und des Menschen. Pflüger's Archiv. 1912. Bd. 145.
12. W. Weiland, Experimentelle Untersuchung am Säugethierherzen über den fördernden Einfluss der Vaguserregung auf das Auftreten von Extrasystolen. Diese Zeitschr. 1911. Bd. 9.
13. J. Rihl, Klinische Beobachtungen über die Beziehung des Vagus zu Extrasystolen. Verhandl. d. Deutschen Congr. f. inn. Med. 1912. S. 450.
14. H. E. Hering, Ueber successive Heterotopie der Ursprungsreize des Herzens und ihre Beziehung zur Heterodromie. Pflüger's Archiv. 1910. Bd. 136.
15. Derselbe, Die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den specifischen Muskelsystemen des Herzens. (Die Reizbildungsstörungen und die Reizleitungsstörungen des Herzens.) Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. 1910.
16. Aschoff, Referat über die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den specifischen Muskelsystemen des Herzens. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. 1910.
17. H. E. Hering, Ueber den normalen Ausgangspunkt der Herzthätigkeit und seine Aenderung unter pathologischen Umständen. Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 17.
18. Th. W. Engelmann, Ueber reciproke und irreciproke Reizleitung mit besonderer Beziehung auf das Herz. Pflüger's Archiv. 1895. Bd. 61.
19. D. Tabora, Ueber experimentelle Erzeugung von Kammersystolenausfall und Dissociation durch Digitalis. Diese Zeitschr. 1906. Bd. 3.
20. K. Kuré, Psychisch ausgelöste paroxysmale Kammertachysystolie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 106.
21. Belski, Beobachtungen über atrioventriculäre Automatie im Verlaufe der Infectionskrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. 1909. Bd. 67.
22. J. Rihl, Klinische Beobachtungen über atrioventriculäre Automatie mit Bradykardie. Diese Zeitschr. 1911. Bd. 9.



Erklärung der Figuren auf Tafel VI—XII.

A = Vorhof, V = Kammer (beide mittelst Suspensionsmethode verzeichnet), C = Carotis (mit Hürthle'schem Manometer), J = Venenpuls (mit Trichter aufgenommen), a = Vorhof-, vs = Kammerstauungswelle, c = Carotiswelle.

Sämmtliche Curven sind von links nach rechts zu lesen. Die Zeit ist in Secunden angegeben. Rollenabstand (R.A.) ist in cm angegeben. In sämmtlichen Hundeexperimenten, von denen hier Curvenausschnitte mitgetheilt werden, waren die Hunde morphinisirt, curaresirt und wurden künstlich ventilirt.

Tafel VI.

Figur 1. Hund, 3. 5. 11. Verzeichnet r. A, r. V und l. C; beide Vagi durchschnitten. 1 ccm 1 proc. Atropinlösung injicirt, Verschorfung der Sinusgegend; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 0 20 Sec. lang gereizt. Plötzliches Eintreten der av. Heterotopie bei ↓, dann beschleunigt sich die Frequenz der av. Automatie. Bei dem Herzschlag mit dem As—Vs-Intervall von 0,05 Sec. erfolgt die Vorhofsystole genau in dem Rhythmus der vorangehenden Vorhofschläge, die Kammersystole erscheint hierbei ein wenig verfrüht, wodurch die erwähnte Verkürzung zu Stande kommt, beim nächsten Schlage ist sowohl die Vorhofsystole als auch die Kammersystole in Bezug auf den vorher bestehenden Rhythmus verfrüht.

Figur 2 und 3. Hund, 29. 4. 11. Verzeichnet r. A und r. V und l. C; r. Gangl. cerv. inf. exstirpirt. 1 ccm 1 proc. Atropinlösung injicirt; langdauernde Suspension der künstlichen Ventilation sowohl vor Fig. 2 wie vor Fig. 3. Allmähliches Auftreten der av. Automatie in Folge dyspnoischer Acceleranserregung. In beiden Fällen kam die Verkürzung zunächst dadurch zu Stande, dass bei gleichbleibender Vorhofperiodenlänge sich die Kammerperioden verkürzten.

Figur 4 (a und b) b ist unmittelbare Fortsetzung von a. Hund, 5. 5. 11. Verzeichnet r. J, l. C; l. Vagus durchschnitten; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 9 Sec. lang gereizt bei dyspnoischer Vagusreizung. In diesem Falle bekamen wir bei alleiniger Acceleransreizung oder dyspnoischer Vagusreizung keine av. Automatie, nur bei Acceleransreizung während dyspnoischer Vaguserregung beobachteten wir das Auftreten der av. Automatie. Die Frequenz der während dyspnoischer Vaguserregung einsetzenden av. Automatie ist niedriger als die Frequenz der unmittelbar vorangehenden in Folge der Acceleransreizung mit zunehmender Beschleunigung erfolgenden Normalschläge.

Figur 5. Hund, 5. 5. 11. Beide Vagi durchschnitten; l. Gangl. bei R.A. 5 7 Sec. lang gereizt; die Pulsfrequenz beschleunigte sich von 233 auf 246 in der Min., etwa 15 Sec. nach dem Sistiren der Reizung sank sie auf 216, nun wurde r. Vagus bei R.A. 9,5 3 Sec. lang gereizt. Auftreten der av. Automatie in Folge combinirter faradischer Reizung des Accelerans und Vagus, während faradische Reizung allein keine heterotope Automatie auslöste. Die av. Schlagfolge tritt plötzlich während der durch die Vaguswirkung bedingten Herabsetzung der Pulsfrequenz auf. Aus der Configuration des Venenpulses sieht man, dass es sich hier um umgekehrte Succession handelt. Av. Automatie bildet sich mehr allmählich zurück, dem ersten Schlag nach Ende der Vaguserregung entspricht ein Intervall a—cp 0,04, den folgenden Herzschlägen ein solches von 0,05, 0,07, 0,09 Sec.





Tafel VII.

Figur 6. Hund, 22. 11. 11. Verzeichnet r. J, l. C; beide Vagi erhalten. Frequenz ca. 90 in der Min. Aenderung des Ausgangspunktes der heterotopen Ursprungsreize unter einem durch Morphium gesteigerten Vagustonus, während die Pulsperioden keine wesentlichen Aenderungen ihrer Länge zeigten.

Figur 7. Hund, 13. 12. 11. Verzeichnet r. J, l. C; beide Vagi erhalten. Frequenz ca. 52 in der Min. Sporadisches Auftreten av. Schläge unter einem durch Morphium gesteigerten Vagustonus. Die Pulsperioden zeigen keine nennenswerthen Aenderungen ihrer Länge.

Figur 8. Hund, 3. 5. 11. Verzeichnet r. A und r. V; beide Vagi durchschnitten. 1 ccm einer 1 proc. Atropinlösung injicirt, Verschorfung der Sinusgegend; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 0 15 Sec. lang gereizt. Plötzliches Auftreten der av. Automatie (mit einem Schlage). Bei dem ersten Schlage mit dem verkürzten Intervall kommt der Vorhof genau im Rhythmus der vorhergehenden Systolen, seine Kammersystole ist etwas verfrüht, beim nächsten Schlage kommt auch die Vorhofsystole etwas verfrüht mit Bezug auf den Rhythmus der vorhergehenden Systolen.

Figur 9. Hund, 3. 5. 11. Verzeichnet r. A und r. V; beide Vagi durchschnitten. 1 ccm 1 proc. Atropinlösung injicirt, Verschorfung der Sinusgegend; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 0 15 Sec. lang gereizt. Plötzliche Rückbildung der av. Automatie; das Intervall ändert sich mit einem Schlage von 0,04 auf 0,09 Sec. Die Vorhofsystole, die diesem Herzschlage mit dem verlängerten Intervalle entspricht, folgt auf die vorangehende in 0,6 Sec., was fast genau der Dauer der unmittelbar vorangehenden Vorhofperiode entspricht. Die entsprechende Kammersystole kommt hierbei in Bezug auf die dem Rhythmus vorangehenden Kammerschläge etwas verspätet.

Figur 10. Hund, 29. 5. 11. Verzeichnet r. J und l. C; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 6 länger als 26 Sec. gereizt während dyspnoischer Vagusreizung. Während der Acceleransreizung trat av. Automatie ein und bildete sich zurück. Plötzliches Auftreten der av. Automatie. Die Vorhofperiode, welche der dem av. Schlag entsprechenden Vorhofsystole vorangeht, ist deutlich länger als die ihr vorhergehende Vorhofperiode; die Kammerperiode, welche der dem av. Schlag entsprechenden Kammersystole vorangeht, ist etwas kürzer als die vorangehende Kammerperiode. Die Rückbildung tritt plötzlich ein, ohne vorangehende Herabsetzung der Frequenz der av. Schläge. An der mit x bezeichneten Stelle traten ganz unvermittelt zwei besonders lange Perioden an der Carotiscurve auf; die diesen Perioden folgenden Pulse sind deutlich verkleinert, der dem ersten Pulse entsprechende Venenpuls weist darauf hin, dass es sich hier um eine umgekehrte Succession von Kammer und Vorhof handelt.

Figur 11 (a und b), b ist unmittelbare Fortsetzung von a. Hund, 22. 11. 11. Verzeichnet r. J, l. C; l. Vagus durchschnitten; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 6 13 Sec. lang gereizt während dyspnoischer Vaguserregung. Plötzliches Auftreten der av. Automatie (mit einem Schlage) während der Acceleransreizung. Hier ist die Vorhofperiode, welche der dem av. Schlage entsprechenden Vorhofsystole vorangeht, deutlich länger als die vorhergehende Periode, die ihm vorangehende Kammerperiode etwas kürzer als die ihr vorangehende. Die dem ersten av. Schlage folgende Vorhofperiode ist bereits kürzer als die dem letzteren normalen Schlage vorangehende Periode. Die weiteren av. Schläge folgen mit zunehmender Frequenz. Frequenz der av. Schläge



ist höher als die der normalen Schläge vor der dyspnoischen Vaguserregung. Die Rückbildung der av. Automatie erfolgt hier allmählich.

Tafel VIII.

Figur 12 (a und b), b ist die unmittelbare Fortsetzung von a. Hund, 22. 11. 11. Dieselben Bedingungen wie in Figur 11; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 15 Sec. lang während dyspnoischer Vaguserregung gereizt. Plötzliches Auftreten der av. Automatie während Acceleransreizung. Die Vorhofperiode, welche der dem ersten av. Schlag entsprechenden Vorhofsystole voranging, zeigte genau dieselbe Länge, wie die ihr vorangehende Periode; die ihm vorangehende Kammerperiode ist selbstverständlich kürzer als die ihr vorausgehende; die dem ersten av. Schlag folgende Vorhofperiode war deutlich verkürzt gegenüber der vorangehenden. Die weiteren av. Schläge folgen mit zunehmender Frequenz. Die Frequenz der av. Schläge ist höher als die vor der dyspnoischen Vaguserregung. Ganz allmähliche Rückbildung der av. Automatie.

Figur 13. Hund, 5.5.11. Verzeichnet r.J und l.C; l. Vagus durchschnitten; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 7 Sec. lang gereizt während dyspnoischer Vaguserregung. Plötzliches Auftreten der av. Automatie. Die dem ersten av. Schlag vorangehende Vorhofperiode ist wie in Figur 10 und 11 länger als die ihr vorangehende Vorhofperiode, die dem av. Schlage vorangehende Kammerperiode jedoch länger als die ihr vorangehende Kammerperiode, gleich lang dem Intervall zwischen den beiden ersten av. Schlägen. Schon mit dem 3. av. Schlage verlangsamt sich die Frequenz der av. Automatie.

Figur 14. Hund, 5. 5. 11. Dieselben Bedingungen wie in Figur 13; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 14 Sec. lang gereizt während dyspnoischer Vaguserregung. Av. Automatie trat erst nach dem Sistiren der Acceleransreizung ein. Die dem av. Schlage vorangehende Vorhofperiode ist deutlich länger als die ihr vorangehende, ebenso ist auch die dem av. Schlage vorangehende Kammerperiode länger als die ihr vorangehende. Die Frequenz der av. Automatie ist niedriger als die Frequenz der unmittelbar vorangehenden in Folge der Acceleranserregung mit zunehmender Beschleunigung erfolgenden Normalschläge.

Figur 15. Hund, 13. 12. 11. Verzeichnet r. J und l. C; l. Vagus durchschnitten; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 6 gereizt während dyspnoischer Vagusreizung. Bei 0 und 00 sieht man Kammersystolenausfall. Nach Beendigung der Acceleransreizung kam es bei ↓ mit einem Schlage zum Auftritt der av. Schlagfolge; nicht nur die dem ersten av. Schlage vorangehende Kammerperiode, sondern auch die ihm vorangehende Vorhofperiode ist deutlich verkürzt. Die Kammerperiode verkürzte sich mit dem Eintritt der av. Automatie von 0,54 Sec. auf 0,33, nächste Kammerperiode beträgt 0,24 Sec.

Figur 16. Hund, 29. 5. 11. Verzeichnet r.J und l.C; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 7 17 Sec. lang gereizt. In dieser Figur tritt am Ende einer Acceleransreizung eine allmähliche Verkürzung des Intervalles a—cp von 0,075 Sec. auf 0,06, 0,04 und weiter auf 0,015 ein. Hierbei ist die Länge der dem av. Schlage mit dem a—cp-Intervall 0,04 Sec. vorausgehende Vorhofperiode und Kammerperiode gegenüber der Periode der unmittelbar vorangehenden normalen Schläge verlängert, die Vorhofperiode mehr als die Kammerperiode, die Verlängerung der letzten ist kaum angedeutet. Die dem av. Schlage mit a—cp-Intervall 0,015 vorangehende Vorhofperiode ist etwas länger als die ihr vorausgehende Vorhofperiode; die ihm vorangehende Kammerperiode ist ungefähr gleich lang wie die ihr vorausgehende.



Figur 17. Hund, 5.5. 11. Verzeichnet r. J und l. C; l. Vagus durchschnitten; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 9 Sec. lang gereizt während dyspnoischer Vaguserregung. Nach dem Sistiren der Acceleransreizung trat av. Automatie allmählich ein, das Intervall a—cp verkürzte sich von 0,08 Sec. auf 0,05, 0,03 Sec. Die Intervallverkürzung auf 0,05 kommt dadurch zu Stande, dass sich bei gleichbleibender Vorhofperiodenlänge nur die Kammerperiode verkürzt, bei dem nächsten Schlage mit dem Intervall 0,03 erscheint sowohl die Vorhof- wie die Kammersystole verfrüht. Auf die zwei av. Schläge mit dem a—cp-Intervall 0,03 folgen zwei Herzschläge mit normalem Intervalle von Vorhof und Kammer (0,07), denen zwei Herzschläge mit dem verkürzten Intervall 0,05 (a, b), einer mit dem Intervall von 0,03 (c) folgt. Bei dem Auftreten des Herzschlages (a) kommen sowohl Vorhof wie Kammer verfrüht; die dem Herzschlage (a) folgende Vorhofperiode ist ebenso lang wie die ihm vorangehende; die ihm folgende Kammerperiode deutlich länger als die ihm vorangehende. Die dem Herzschlage (b) folgende Vorhof- sowie Kammerperiode ist länger als die ihm vorausgehende Vorhof- bezw. Kammerperiode, wobei die dem Herzschlage (b) folgende Vorhofperiode länger ist als die ihm folgende Kammerperiode.

Tafel IX.

Figur 18. Hund, 29. 5. 11. Verzeichnet r. J und l. C; l. Vagus durchschnitten; l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 7 19 Sec. lang gereizt während dyspnoischer Vaguserregung. Nach dem Sistiren der Acceleransreizung geht die av. Automatie plötzlich in Nomotopie über, dem Uebergang ging eine Herabsetzung der Frequenz der av. Schläge voran. Die Aenderung des Ausgangspunktes der Ursprungsreize ist sichtbar am Ende der av. Automatie.

Figur 19. Hund, 5. 5. 11. Verzeichnet r. J und l. C; l. Vagus durchschnitten, l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 2 Sec. lang gereizt während dyspnoischer Vagusreizung, einige Secunden nach dem Sistiren der Acceleransreizung trat av. Automatie ein. Die Frequenz der av. Automatie nimmt vor dem Uebergang in die normale Schlagfolge etwas ab, die dem ersten Normalschlage vorangehende Vorhofsperiode ist verkürzt, im Vergleich zu der ihr vorhergehenden Periode; die dem ersten Normalschlage entsprechende Kammerperiode fügt sich genau in den Rhythmus der av. Kammerschläge. Auch der zweite und dritte Normalschlag erscheint mit einer höheren Frequenz als die, welche am Ende der av. Schlagfolge bestand, erst die folgenden Normalschläge zeigen eine niedere Frequenz als die letzten av. Schläge.

Figur 20. Hund, 5. 5. 11. Verzeichnet r. J und l. C; beide Vagi durchschnitten, l. Gangl. cerv. inf. R.A. 5 22 Sec. lang gereizt, vor dem Ende dieser Reizung r. Vagus bei R.A. 9,5 gereizt. Die av. Schläge treten plötzlich während der durch die Vaguserregung bedingten Herabsetzung der Pulsfrequenz auf. Die av. Heterotopie verschwindet ganz plötzlich, sobald sich der Puls wieder zu beschleunigen anfängt.

Figur 21. Hund, 22. 11. 11. Verzeichnet r. J und l. C; beide Vagi erhalten, Frequenz ca. 94 in der Minute. Morphinwirkung. Auftreten einer Serie von av. Schlägen; man sieht, dass jedesmal bei Uebergang von der normalen zur av. Schlagfolge die dem ersten av. Schlag vorangehende Vorhof- und Kammerperiode verlängert ist gegenüber der dem letzten Schlag mit normalem As—Vs-Intervall vorangehenden Vorhof- bezw. Kammerperiode, ferner das beim Uebergang von der av. zu der normalen Schlagfolge an der Stelle 1 und 2 eine Verkürzung der dem Schlage mit normalem As—Vs-Intervall vorangehenden Vorhof- und Kammerperiode eintritt. Bei 3 liegen die Verhältnisse insofern anders, als der



Schlag mit normalem As—Vs-Intervall nicht verfrüht eintritt. Hier sei bemerkt, dass bei 1 und 3 das Verschwinden, bei 3 das Wiederauftreten der für die av. Schlagfolge charakteristischen Intervallverkürzung successiv erfolgte.

Figur 22 (a und b). Hund, 13. 12. 11. Verzeichnet r.J und l.C; l. Vagus durchschnitten. Während der Pause zwischen a und b wurde das l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 während künstlicher Ventilation 10 Sec. lang gereizt, bald nach dem Aussetzen der künstlichen Ventilation wurde die Reizung sistirt. Die Frequenz der av. Automatie ist höher als die Frequenz vor dem Aussetzen der künstlichen Ventilation trotz des Weiterbestehens der dyspnoischen Vaguserregung. Die rückläufige Schlagfolge wird stellenweise von Perioden mit annähernd normaler Succession von Vorhof und Kammer unterbrochen.

Tafel X.

Figur 23 (a und b) b ist unmittelbare Fortsetzung von a. Hund, 13. 12. 11. Verzeichnet r.A, r.V und l.C; l. Vagus durchschnitten. Frequenz circa 262, Intervall As—Vs 0,1 Sec., einige Secunden nach dem Aussetzen der künstlichen Ventilation wurde das l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 gereizt, nach einer vorübergehenden Verlangsamung traten periodische Schwankungen der Pulsfrequenz, der Grösse des Carotispulses und der Grösse der Vorhof- und Kammersuspensionscurve auf. Mit den genannten periodischen Aenderungen geht auch eine Aenderung in der Grösse des Intervalls As—Vs vor sich; und zwar folgt die umgekehrte Succession immer der Verkleinerung des Carotispulses und der Verkleinerung der Suspensionscurve des Vorhofes und der Kammer nach.

Figur 24. Hund, 22. 11. 11. Verzeichnet l.J, l.C; beide Vagi noch erhalten. Successionsänderung von As—Vs nach Morphium.

Figur 25. Hund, 22. 11. 11. Bedingungen wie Fig. 24. Die av. Automatie wurde ganz regelmässig nach jedem zweiten Schlage durch einen vorzeitigen Schlag von normaler Succession As—Vs unterbrochen.

Figur 26. Hund, 13. 12. 11. Verzeichnet r.J, l.C; l. Vagus durchschnitten. Vor der Reizung ist die Pulsfrequenz regelmässig 118 in der Minute (die einzelne Pulsperiode beträgt 0,51 Sec.); l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 6 18 Sec. lang gereizt, nach einer vorübergehenden Verlangsamung kam es zu av. Automatie. Periodische Schwankungen der Pulsfrequenz, der Grösse des Carotispulses und des Niveaus der Venenpulscurve sind sichtbar. Bei × sieht man jene Periode höherer Frequenz, die das höchste Frequenzmaximum zeigt; die Minutenfrequenz der unterstrichenen 5 Schläge beträgt 360. Die periodischen Schwankungen sind von keiner deutlich nachweisbaren Aenderung des Ausgangspunktes der Ursprungsreize begleitet.

Tafel XI.

Figur 27. Hund, 5. 5. 11. Verzeichnet r.J, l.C; l. Vagus durchschnitten, l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 14 Sec. lang gereizt während dyspnoischer Vaguserregung. Vor der Reizung des Gangl. schlug das Herz ganz regelmässig mit einer Frequenz von 120 in der Minute, das Intervall a—cp betrug 0,1 Sec. Mit der Reizung des Gangl. stellte sich nach einer vorübergehenden Verlangsamung Beschleunigung ein; während des Stadiums der wachsenden Pulsfrequenz sehen wir an zwei Stellen ganz unvermittelt eine Pulsperiode auftreten, die etwa der Länge der zwei ihr nachfolgenden Pulsperioden entspricht. Die Analyse des Venenpulses an diesen beiden Stellen ergiebt, dass es sich hier wohl um einen Kammersystolenausfall handelt. Das Intervall a—cp vor und nach dem ersten Kammersystolenausfall beträgt 0,06, das



Intervall von dem zweiten Kammersystolenausfall 0,04, nach demselben 0,07 Sec.; die nachfolgenden Intervalle 0,04 Sec. Aus den auf Seite 416 erwähnten Gründen fassen wir diese Verkürzung der Intervalle als Ausdruck einer av. Automatie auf.

Figur 28. Hund, 13. 12. 11. Verzeichnet r. J und l. C; l. Vagus durchschnitten, l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 10 Sec. lang gereizt. Nach der Reizung kam es zu einer av. Automatie; nach dem Abklingen der av. Automatie stellten sich während des weiteren Bestandes der dyspnoischen Vaguserregung av. Extrasystolen ein. Unmittelbar nach der Coincidenzmarke sieht man eine Reihe av. Schläge, bei × eine, bei ×× zwei av. Schläge, die normale Schlagfolge unterbrechen.

Figur 29. Hund, 18. 12. 11. Verzeichnet r. J, l. C, r. A und r. V; atropinisirt l. Vagus durchschnitten, l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 0 22 Sec. lang gereizt. In der Curve sieht man einen vorzeitigen Vorhof- und Kammerschlag, bei diesem verfrühten Herzschlage bemerkt man ein abnorm kurzes Intervall As—Vs. Bei dem nächsten Herzschlage ist das Intervall auch ein wenig verkürzt.

Figur 30. Hund, 13. 12. 11. Verzeichnet r. J, l. C, r. A und r. V; l. Vagus durchschnitten. Einige Minuten vor Aufnahme dieser Figur waren dem Hunde 0,5 ccm einer 1 proc. Nicotinlösung injicirt worden. Es wurde eine 14 Sec. lang andauernde Reizung des linken Accelerans bei R.A. 4 vorgenommen. Die Herzschlagzahl vor der Acceleransreizung betrug 86 in der Minute, 11 Sec. nach dem Sistiren der Reizung 130 in der Minute; hier trat nun plötzlich eine Beschleunigung der Kammerthätigkeit auf, deren Frequenz 220 in der Minute betrug, während die Frequenz der Vorhofthätigkeit ganz unabhängig von der beschleunigten Kammerthätigkeit auf 160 Schläge in der Minute anstieg. Die letzte normale Pulsperiode beträgt 0,4 Sec.; die folgenden Pulsperioden sind entsprechend dem Rhythmus der Kammer nicht ganz gleich lang, sondern schwanken zwischen 0,3 und 0,24 Sec.

Tafel XII.

Figur 31. Kaninchen, 13. 7. 11. Curaresirt, künstlich ventilirt; verzeichnet r. A, r. V, l. C; beide Vagi durchschnitten. Es waren verschieden grosse Dosen von einer 1 proc. $CaCl_2$-Lösung, im ganzen 27 ccm injicirt worden. Auf Reizung des linken Vagus bei R.A. 10 trat nur eine mässige Herabsetzung der Vorhoffrequenz auf; während derselben schlug die Kammer zunächst vom Vorhofrhythmus unabhängig mit einer etwas höheren Frequenz als der Vorhof weiter. Auch der Vorhof schlug während der Vagusreizung in einem ziemlich regelmässigen Rhythmus, der nur an einer Stelle von einem vorzeitigen Vorhofschlag unterbrochen wurde. Etwa eine Secunde nach Beendigung der Vagusreizung stellt sich bei ↓ ein gesetzmässiges Verhalten der Succession von Vs—As ein, indem die Kammer in einem Intervall, das nur wenig länger ist als die Ueberleitungszeit vor Beginn der Vaguserregung dem Vorhof vorangeht. Bei 0 setzt nach einer verkürzten Vorhofsperiode mit einem Schlage wieder die normale Succession von As—Vs ein.

Figur 32. Hund, 18. 5. 11. Verzeichnet r. J und l. C; beide Vagi durchschnitten. Das l. Gangl. cerv. inf. bei R.A. 5 wurde vorher 9 Sec. lang gereizt, nach vorübergehender Verlangsamung in Folge Mitreizung der Vagusfasern beschleunigte sich die Pulsfrequenz, 9 Sec. nach dem Sistiren der linksseitigen Acceleransreizung wurde der r. Vagus bei R.A. 6 gereizt. Mit dem Einsetzen der faradischen Vaguserregung tritt eine Verlangsamung der Schlagfrequenz ein, wobei sich das Intervall a—cp innerhalb weniger Schläge bis auf Null



verkürzt. Betrachtet man die den zehn letzten Pulsen entsprechenden Venenpulse, so sieht man, dass sie untereinander ganz verschiedene Configuration zeigen, nur den beiden vorzeitigen Pulsen, die auch gegenüber den anderen Pulsen vergrössert erscheinen, und dem den zweiten vorzeitigen Pulse folgenden Pulse[1]) sehen wir a und c einander in solchen zeitlichen Intervallen folgen, dass wir eine normale Ueberleitung vom Vorhof zur Kammer annehmen konnten. Beim 10. und 16. Puls schlägt zwar der Vorhof vor der Kammer, doch nur in einem ganz kleinen Intervall; dem 11. Pulse entspricht eine einzige grosse Erhebung am Venenpuls, die ganz gleichzeitig mit der Carotis anhebt, was auf eine nahezu gleichzeitige Schlagfolge von Vorhof und Kammer schliessen lässt. Beim 7. und 12. Pulse geht die c-Welle der a-Welle voran, es entsteht also hier eine deutlich umgekehrte Succession. Bei dem 8. und 13. Pulse lässt sich im Venenpuls kein Anhaltspunkt für eine a-Welle finden; die diesen beiden Pulsen in der Venenpulscurve entsprechenden Erhebungen sind wohl lediglich als Ausdruck einer Kammerthätigkeit aufzufassen. Ueber die Deutung der beschriebenen Erscheinungen siehe S. 419.

Figur 33. Katze, 15. 5. 11. Curare und Aethernarkose; verzeichnet r. A, r. V und l. C; beide Vagi durchschnitten. Durch Verschorfung der Gegend des Sinusknotens war av. Automatie hervorgerufen worden. Während dieser av. Automatie wurde der rechte Vagus bei R. A. O gereizt, nach der Reizung trat eine deutliche Herabsetzung der Schlagfrequenz auf, worauf plötzlich eine sehr lange Periode folgte. Nach dieser langen Periode ist das As—Vs-Intervall ebenso kurz wie zuvor. Die Trommel wurde arretirt, ehe sich noch die ursprüngliche Frequenz eingestellt hatte.

---

1) An diesem Venenpulse sieht man die c-Zacke undeutlich.

XXVIII.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Tokyo.
(Abtheilung des Prof. Dr. T. Aoyama.)

Klinische Beobachtungen über den Einfluss der Vaguserregung auf das Auftreten heterotoper Herzreize.

Von

Dr. **Ken Kuré.**

(Hierzu Tafel XIII.)

Dass heterotope Herzreize bei der Erregung der Hemmungsnerven entstehen können, ist eine experimentell wohlbekannte Thatsache. Einschlägige klinische Beobachtungen sind bisher nur in geringer Zahl mitgetheilt worden. Ich hatte im vorigen Jahre bei Prof. Dr. T. Aoyama in der medicinischen Klinik in Tokyo Gelegenheit, an zwei Fällen derartige Beobachtungen zu machen. Im ersten Falle handelt es sich um eine durch Vagustonussteigerung hervorgerufene Heterotopie, im zweiten Falle um automatische Kammerschläge während des Druckes auf den Vagus. Diese zwei Fälle zeigten ein typisches Verhalten. Ich glaube daher, dass diese beiden Fälle einer ausführlichen Mittheilung werth sind.

Ich fühle mich angenehm verpflichtet, an dieser Stelle meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. T. Aoyama für seine freundliche Leitung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszudrücken. Auch Herrn Dr. I. Yamakawa, unter dessen Behandlung die beiden angeführten Patienten standen, möchte ich hier für sein freundliches Entgegenkommen danken.

1. Fall.

Anamnese: 25jähriger Arbeiter, aufgenommen am 23. Mai 1910. Keinerlei hereditäre Belastung nachweisbar, im 14. und 21. Lebensjahr litt er angeblich an acutem Gelenkrheumatismus; seit dieser letzten Erkrankung klagt der Patient über Herzklopfen, Athembeschwerden, sowie heftige Kopfschmerzen.

Status praesens: Herzspitzenstoss: sichtbar und tastbar im V. Intercostalraum in der mittleren Axillarlinie, diffus verbreitert. Absolute Herzdämpfung: obere Grenze am unteren Rande der III. Rippe, rechte Grenze in der Medianlinie, linke Grenze in der mittleren Axillarlinie. Auscultation: An der Herzspitze ein diastolisches Geräusch, II. Pulmonalton accentuirt. Radialpuls: klein, mässig gespannt, unregelmässig, von normaler Frequenz.

Diagnose: Mitralstenose.

Am Abend des 28. Mai sank die Pulszahl plötzlich bis auf 30 in der Minute, in den folgenden drei Tagen wurde die Pulsfrequenz immer langsamer, dabei war der Puls immer sehr unregelmässig; während



dieser Zeit habe ich mehrere Curvenaufnahmen gemacht. Die Auscultation des Herzens ergab keine Besonderheiten, nur war es sehr auffallend, dass das diastolische Geräusch sehr laut und abnorm lang war. Jeder Herzcontraction entsprach ein Radialpuls. Am 30. Mai injicirte ich 0,001 g Atropin. sulf. (frisch bereitet) subcutan, um den Angriffspunkt der die Frequenz herabsetzenden Ursache zu bestimmen. Vor der Atropininjection war der Puls, wie schon erwähnt, unregelmässig und langsam, 25 in der Minute, wie aus der Fig. 1 zu ersehen ist. 18 Minuten nach der Injection wurde der Puls ganz regelmässig, dabei betrug die Pulsfrequenz 50 pro Minute; nach 33 Minuten stieg die Pulsfrequenz bis zum Maximum, 76 in der Minute, wie Fig. 2 zeigt; nach zwei Stunden wurde der Puls wieder langsam und unregelmässig. Vor der Atropininjection machte ich auch wiederholt Vagusdruckversuche, dabei bemerkte ich eine abnorme starke Empfindlichkeit des Vagus. Durch doppelseitigen Vagusdruck[1]) bekam ich manchmal sehr langen Herzstillstand (53 Fünftelsec.). Fig. 3 zeigt einen 41 Fünftelsec. dauernden Stillstand des Pulses, hervorgerufen durch Vagusdruck; während dieses Pulsstillstandes sah ich keinen Venenpuls. Ausserdem ist zu bemerken, dass der liegende Patient während dieses Pulsstillstandes Schwindel- oder Unwohlgefühl nicht hatte. Ende Mai klagte der Patient über Brechneigung und Kopfschmerzen, die aber bald verschwanden. Am 1. Juni hatte der Patient einen sehr langsamen Puls, 19 in der Minute, und zwar merkwürdigerweise fast von regelmässiger Folge — trotzdem bisher stets starke Unregelmässigkeiten zu beobachten waren —, wie in Fig. 4a, 4b und 4c zu sehen ist. Von diesem Tage an stieg die Pulsfrequenz wieder allmählich, am 7. Juni betrug die Pulszahl 70 in der Minute. Vom 7. bis 14. Juni schwankte die Pulsfrequenz zwischen 30 und 65 in der Minute, in den nächsten 5 Tagen schwankte sie um 35 in der Minute, dann kam wieder ein Stadium mit variabler Pulsfrequenz; dieser Zustand dauerte bis zu der am 29. Juni erfolgten Entlassung des Patienten an. Nach einem halben Jahre hatte ich Gelegenheit, diesen Patienten wieder zu untersuchen, dabei bemerkte ich wieder Symptome von Mitralstenose und etwas unregelmässigen Puls von normaler Frequenz; der Vagusdruck konnte jetzt aber nicht mehr einen so langen Herzstillstand hervorrufen.

Analyse der Arterien- und Venenpulscurven.

Fig. 1 wurde am 30. Mai aufgenommen, direct vor der Atropininjection; in der Curve sind nur der Venenpuls und der Radialpuls verzeichnet; ich möchte hier, bevor ich auf die Analyse der Curven eingehe, die Bemerkung vorausschicken, dass bei dieser Bradycardie die Zahl der Herzcontractionen immer gleich war der Pulszahl, was ich auscultatorisch und besonders durch zahlreiche gleichzeitige Aufnahme von Herzstoss und Arterienpuls festgestellt habe. Auf Grund dieser Controle ist es ohne Weiteres auszuschliessen, dass die langen Perioden

1) Mit Rücksicht auf die Erfahrungen Thanhoffer's (Centralbl. f. d. med. Wissensch, 1875. No. 25) habe ich bei gleichzeitigem Druck auf beide Vagi entsprechende Vorsicht angewandt.



in dieser Curve etwa durch Extrasystolen verursacht waren. Die vollkommene Unregelmässigkeit der Pulsfolge spricht auch gegen Vorhofs- oder Ventrikelsystolenausfall. Nun kommt die Frage, ob diese Unregelmässigkeit zur Arhythmia perpetua gehört, weil es ja bekannt ist, dass die Arhythmia perpetua manchmal auch vorübergehend in regelmässige Pulsfolge übergehen kann. Gerade die Form der Unregelmässigkeit dieser Curve erinnert an Arhythmia perpetua. Die Venenpulscurve hat auch einige Aehnlichkeit mit der bei Arhythmia perpetua. Wenn man aber genauer ausmisst, so findet man, dass der Venenpuls eine Vorhofswelle zeigt und diese Vorhofswelle immer in demselben Intervall der Ventrikelcontraction vorausgeht, was man aus dem Vergleich mit dem Radialpuls schliessen kann; auch in den anderen Curven, die ich vor dieser Curve mit Venen- und Spitzenstossverzeichnung aufnahm, bemerkte ich ein regelmässiges Vorangehen der Vorhofswelle vor dem Spitzenstoss.

Also in diesem Venenpuls sieht man zwei Wellen, welche der Vorhofswelle und der Ventrikelstauungswelle entsprechen. Die Carotiszacke ist nicht bemerkbar. Dieses Vorhandensein einer Vorhofswelle schliesst eine Arhythmia perpetua aus; ebenso auch die folgende Thatsache: Um den Angriffspunkt der Ursache dieser Unregelmässigkeit zu bestimmen, habe ich 0,001 g Atropin subcutan gegeben; da wurde die Pulsfolge anfangs nur rascher, aber ohne dass die Arhythmie geschwunden wäre; als die Frequenz weiter die Höhe von 50 in der Minute erreichte, wurde der Puls ganz regelmässig.

Fig. 2 zeigt die Pulscurve, die auf dem Höhepunkt der Atropinwirkung aufgenommen ist, die Pulsfolge ist ganz regelmässig 76 in der Minute, jedem Radialpuls entspricht immer eine Vorhofswelle, durch Messung findet man, dass die Vorhofscontraction der Kammercontraction vorausgeht. Mit dem Abklingen der Atropinwirkung wurde der Puls wieder langsamer, dann plötzlich treten wieder längere Perioden auf, auch einzeln oder gruppenweise, aber das Längenverhältniss zwischen langen und kurzen Perioden zeigt keine Verdoppelung, was gegen Vorhofssystolenausfall spricht. Nach dem Resultate dieser Atropinwirkung muss man schliessen, dass die Ursache der Unregelmässigkeit mit einer Vaguswirkung in Zusammenhang steht.

Fig. 3 zeigt den Erfolg des Vagusdruckes; dieser Versuch wurde häufig vorgenommen, er hat immer einen auffallenden Herzstillstand hervorgerufen. Diese Curve, die vor Atropininjection während doppelseitigen Vagusdruckes aufgenommen wurde, zeigt einen 41 Fünftelsecunden dauernden Pulsstillstand; während desselben bemerkte man keinen Venenpuls, der eine Vorhofscontraction hätte verrathen können.

Fig. 4a, Fig. 4b und Fig. 4c wurden am 1. Juni aufgenommen, die Curve zeigte ein besonderes Verhältniss zwischen Vorhofs- und Kammercontraction, das mich zur Publication dieses Falles veranlasste. Wenn man Fig. 4a — an einer Stelle ist das Registrierpapier hängen geblieben, was man leicht aus der Zeitmarkirung ersehen kann — ansieht, so bemerkt man den im Vergleich mit Fig. 1 relativ regelmässigen Rhythmus der Ventrikelschläge. Im Venenpuls sieht man je einem



Spitzenstoss entsprechend 2 Wellen; diese Venenwellen zeigen im Verlaufe der Curve einige Unterschiede; und zwar: die Venenpulse, die den ersten 5 Spitzenstössen entsprechen, zeigen eine andere Form als die folgenden Venenpulse. Die ersten 5 Venenpulse bestehen aus einer spitzigen schmalen und einer breiteren höheren Welle, dabei ist die Entfernung beider Erhebungen sehr klein; die folgenden Venenpulse sind zusammengesetzt aus einer breiteren, ersten Welle und einer etwas schmäleren, niedrigeren, zweiten Welle, dabei ist die Entfernung dieser beiden Erhebungen grösser als die entsprechende Entfernung bei den erstgenannten Venenpulsen.

Wenn man genauer ausmisst, so wird es klar, dass die zweite Erhebung aller Venenpulse der v-Welle entspricht. Bei den ersten 5 Venenpulsen entspricht die erste Erhebung, die spitzig aussieht und ein wenig später (0,3—0,2 Fünftelsecunde) als der Beginn der Kammercontraction sich erhebt, der c-Zacke (Carotiszacke); bei den übrigen Venenpulsen entspricht die erste Erhebung, die breiter aussieht, der Vorhofswelle + Carotiszacke, weil der Beginn dieser Erhebung um etwa 0,9 bis 0,6 Fünftelsecunden dem des Spitzenstosses vorangeht. Es ist daher klar, dass den Kammercontractionen bei den ersten 5 Schlägen keine Vorhofssystolen vorausgegangen sind, während bei den folgenden Schlägen Vorhofscontractionen vorausgegangen waren. Warum die Ventrikelstauungswelle nach dem automatischen Kammerschlag früher auftritt und höher ist, kann man vielleicht in folgender Weise erklären: Entweder ist an ihrer Formation eine Vorhofswelle betheiligt, herrührend von einem rückläufig ausgelösten Vorhofsschlag, und diese Vorhofswelle täuscht ein frühzeitiges Eintreten der Ventrikelstauungswelle vor; oder bei Fehlen der Vorhofscontraction blieb der Vorhof im diastolischen Zustand, und die vorhandene Stauung gab Anlass zu dem frühzeitigen Eintritt der Ventrikelstauungswelle.

Um über diesen Punkt Aufschluss zu geben, möchte ich auf Fig. 4b hinweisen, in dieser Curve sieht man auch zwei Arten von Venenpulsen. Die Venenpulse, die den ersten 7 Schlägen entsprechen, zeigen auch keine dem Carotispuls vorangehende a-Welle; die folgenden zwei Venenpulse haben eine deutliche a-Welle; vom nächsten Schlag an hat der Venenpuls wieder die Form wie bei den ersten 7 Schlägen. Der Beginn der v-Welle der Venenpulse in dieser Curve ist bald ganz scharf, bald nicht ganz scharf, z. B. der Beginn der v-Welle des Venenpulses des 3., 4., 5., 6., 10. Schlages ist ganz scharf. Wenn man an diesen Stellen die Entfernung zwischen dem Beginn der c-Zacke und dem Beginn der v-Welle ausmisst, so ist die Entfernung sehr verschieden, z. B. das c—v-Intervall bei dem 6. Schlage beträgt 1,7 Fünftelsecunde, das bei dem 10. Schlag beträgt 1 Fünftelsecunde. Wenn man dieser Thatsache Aufmerksamkeit schenkt, so wird es bald auffallen, dass die zweite Erklärung allein zur Erklärung des verschieden frühzeitigen Beginnes der v-Welle nicht genügt. Man muss hier vielmehr annehmen, dass der Vorhof nach der Kammer geschlagen hat. Die Thatsache, dass die Länge des c—v-Intervalles im Vergleich zu der normalen Ueberleitungs-



zeit manchmal abnorm lang ist, spricht nicht gegen die Annahme, weil es auch möglich ist, dass die rückläufige Leitung in besonderen Fällen mehr Zeit als die normale Ueberleitung in Anspruch nimmt.

In Fig. 4c sieht man noch verschiedenere Formen des Venenpulses. Bei den zwei ersten Schlägen sieht man ein normales A-V-Intervall; bei dem dritten Schlag ist die Form des Venenpulses etwas anders, die erste Erhebung ist höher und breiter und von der zweiten Erhebung sieht man nur eine Andeutung; wenn man den Beginn der ersten Erhebung mit dem Beginn des Spitzenstosses vergleicht, so bemerkt man, dass sie sich fast gleichzeitig erheben, also es stellt sich der Beginn der ersten Erhebung früher ein als der Beginn der c-Zacke, die immer 0,2—0,3 Fünftelsecunde später als der Beginn des Spitzenstosses sich erhebt. So kann der Beginn der ersten Erhebung des Venenpulses nicht durch die Kammercontraction hervorgerufen sein, sondern er wird durch die Vorhofscontraction verursacht sein. Also hier schlägt der Vorhof nur ein wenig früher als die Kammer. Bei der vierten Contraction fehlt die a-Welle vor der c-Zacke; der 5. Herzschlag ist von normalem a—v-Intervall; bei dem 6. ist die Schlagfolge der Vorhof- und Kammercontraction ganz wie bei dem 3. Schlage, nur ist die v-Welle hier deutlich zu sehen. Bei dem 7. Schlage ist der Venenpuls wieder etwas anders. Der Beginn der ersten Erhebung des Venenpulses erfolgt 0,3 Fünftelsecunde später als der Beginn des entsprechenden Spitzenstosses; die erste Erhebung des Venenpulses ist breit und hoch wie bei dem 3. Schlag. Man muss schliessen, dass der Beginn der Vorhofscontraction beim 7. Schlag nur ein wenig später als der der Kammercontraction erfolgt, die zweite Welle des diesem Herzschlage entsprechenden Venenpulses kommt nicht vorzeitig, während sie bei den übrigen Schlägen, bei denen die a-Welle im Venenpulse fehlt, immer mehr oder weniger vorzeitig sich einzustellen pflegt. Bei dem 8. Herzschlag fehlt wieder die a-Welle im Venenpuls; bei dem 9. schlägt der Vorhof nur ein wenig früher als die Kammer. In allen 3 Curven von Fig. 4 treten die Schläge, die von einem abnormen Venenpuls begleitet sind, immer vorzeitig im Vergleich zu dem Rhythmus der normalen Herzschläge auf.

2. Fall.

Anamnese: 50jähriger Kaufmann, aufgenommen am 18. Nov. 1909, entlassen am 11. Okt. 1910. Keinerlei hereditäre Belastung nachweisbar. Während der Kindheit war er ziemlich gesund, im 18. Lebensjahre inficirte er sich mit Syphilis. Im 28. Lebensjahre heirathete er eine gesunde Frau, bekam 5 Kinder, alle gesund; er ist ein mässiger Potator. Wegen Diabetes mellitus wurde er in unser Spital aufgenommen.

Status praesens: Herzspitzenstoss: sichtbar und tastbar im 5. Intercostalraum, direct ausserhalb der linken Mamillarlinie. Absolute Herzdämpfung: obere Grenze am oberen Rand der 3. Rippe, rechte Grenze am linken Sternalrand, linke Grenze in der linken Mamillarlinie. Auscultation: die Töne an allen Ostien ganz rein. Radialpuls: regelmässig, gut gespannt, Arterienwand etwas sklerotisch.

Dieser Mann klagte über keinerlei Beschwerden seitens des Herzens. Ich habe bei diesem Patienten zuerst, wie ich es gewöhnlich auszuüben



pflegte, rechtsseitigen Vagusdruck gemacht, da habe ich sehr häufig eine besondere Allorhythmie bekommen, wie aus Fig. 5 zu ersehen ist; solche Allorhythmie habe ich bei linksseitigem oder doppelseitigem Vagusdruck niemals wiederfinden können, wogegen ich dabei fast immer einfache Verlangsamung eventl. Herzstillstand bemerken konnte (s. Fig. 6).

Analyse der Arterien- und Venenpulscurven.

Die durch Vagusdruck ausgelöste Allorhythmie ist in Fig. 5 wiedergegeben. Wenn man die Curve näher ansieht, bemerkt man während der Wirkung des Vagusdruckes hintereinander abwechselnd lange und kurze Pulsperioden. Dieses Bild erinnert an Ventrikelsystolenausfall, der bei Vagusdruck nicht selten vorkommt. Die Besichtigung der Venencurve lehrt aber, dass die Allorhythmie in diesem Falle auf ganz andere Art zu Stande kommt.

Wenn man den Venenpuls, der dem nach einer längeren Pause auftretenden Radialpulse entspricht, ansieht, so bemerkt man, dass man hier nur eine c-Zacke und eine v-Welle findet, aber die a-Welle ganz vermisst. Dagegen sieht man an dem Venenpulse, der dem nach einer kürzeren Pause folgenden Radialpulse entspricht, ausser der c-Zacke und v-Welle noch eine Welle, die der c-Zacke in einem der normalen Ueberleitungszeit entsprechenden Intervall vorausgeht. Dass diese Welle nicht durch die vorausgehende Kammercontraction bedingt ist, kann man wohl dadurch ausschliessen, dass nach den vorzeitigen Kammerschlägen, denen eine längere Pause folgt, keine solche Erhebung auftritt; es kann sich also wohl nur um eine a-Welle handeln.

Also sehen wir, dass die Kammer ein Mal automatisch schlägt und das andere Mal sich auf einen vom Vorhof kommenden Reiz hin contrahirt. Es ist auffallend, dass die automatischen Kammerschläge in einem fast constanten Intervall den Contractionen mit normalem A—V-Intervalle vorausgehen. Wenn man den Venenpuls genau ansieht, so wird man bald bemerken, dass die Carotiszacke, der keine a-Welle vorangegangen ist, im Vergleich zu der Carotiszacke, der eine a-Welle vorangegangen ist, auffallend hoch ist, und die der grossen c-Zacke folgende v-Welle immer auffallend grösser ist. Was die Vergrösserung der c-Zacke betrifft, so lässt sie sich vielleicht durch Stauung im Vorhof und in den Halsvenen in Folge des Ausbleibens der Vorhofscontraction erklären, weil bei einer solchen Stauung die vk-Welle besonders stark ausgebildet wird. Was das Anwachsen der v-Wellen bei den heterotopen Schlägen betrifft, so kann man zu deren Erklärung ganz dieselben zwei Möglichkeiten, die ich für die Vergrösserung der v-Welle bei der Erklärung von Fig. 4a hervorhob, anführen; dass es sich hier um eine rückläufige Vorhofcontraction handelt, möchte ich bezweifeln.

In Fig. 6 ist die Wirkung des linksseitigen Vagusdruckes wiedergegeben; man sieht nur eine Herabsetzung der Frequenz des Herzschlages. Doppelseitiger Vagusdruck brachte eine noch stärkere einfache Verlangsamung hervor; weil die Curve durch Unruhe des Patienten während des Vagusdruckes jedes Mal etwas verzerrt wurde, unterlasse ich es, diese Curve hier wiederzugeben.



Erörterung der Ergebnisse der Curvenanalyse beider Fälle.

Bei der Erörterung der Ergebnisse der Curvenanalyse des ersten Falles hat man zunächst zu entscheiden, auf welche Weise die beschriebenen Aenderungen der Succession des Vorhofes und der Kammer zu Stande kommen. Es wäre daran zu denken, dass die verschiedene Grösse des Intervalles zwischen Vorhof und Kammer dadurch zu Stande kommt, dass bei unverändertem Vorhofrhythmus sich nur der Rhythmus der Kammer ändert, indem Kammersystolen von sehr geringerer Vorzeitigkeit auftreten. Wenn diese Erklärung auch für einzelne Stellen der Curven möglich erscheint, so lässt sie sich doch nicht durchweg durchführen, da die Rhythmusänderung an vielen Stellen sowohl den Vorhof wie die Kammer betrifft. Wir werden also annehmen müssen, dass wenigstens weitaus die meisten Herzschläge mit einem abnormen Intervall dadurch zu Stande kommen, dass der Reiz, der den Vorhof und die Kammer in Erregung versetzt, an einer abnormen Stelle entsteht. Da das Intervall zwischen Vorhofs- und Kammercontraction, bezw. Kammer- und Vorhofscontraction eine sehr verschiedene Dauer aufweist, so geht daraus hervor, dass der Ausgangspunkt des Reizes an sehr verschiedenen Stellen bei den verschiedenen Schlägen gelegen ist. An einzelnen Stellen ist das Intervall zwischen Vorhof und Kammer länger, als das Intervall zwischen Vorhof und Kammer bei der normalen Ueberleitung, ein Umstand, aus dem wir entnehmen müssen, dass der Ausgangspunkt des Reizes bei diesen Schlägen in die Kammer zu verlegen ist.

Es wäre nun die Frage aufzuwerfen, ob das Auftreten dieser Herzschläge mit verkürztem Intervall event. umgekehrter Succession in irgend einem Zusammenhang steht mit der gleichzeitig bestehenden starken Herabsetzung der Frequenz. Die Bradycardie war in unserem Falle auch vorhanden, bevor das Auftreten von Herzschlägen mit verkürztem Intervall event. mit umgekehrter Succession beobachtet wurde, sie verschwand nach Atropininjection, woraus hervorgeht, dass sie durch eine Steigerung des Vagustonus bedingt war. Nun ist aus experimentellen Untersuchungen bekannt, dass unter dem Einfluss einer Vaguserregung eine heterotope Automatie auftreten kann.

1904 beobachtete Lohmann am Schildkröten- und Kaninchenherz das Vorkommen atrioventriculärer Schläge während der Vagusreizung, und führte es auf eine Automatie der Brückenfasern zurück.

H. E. Hering beobachtete am Affenherzen das Auftreten von atrioventriculären Schlägen und automatischen Kammerschlägen bei Vagusreizung, welche Thatsache er folgender Weise erklärte: „Bei der Vagusreizung wäre die Ortsänderung der Ursprungsreize wohl so zu verstehen, dass diejenigen Stellen des Herzens, deren Automatie durch die Vagusreizung gerade am wenigsten beeinflusst wird, am leichtesten noch Ursprungsreize produciren können.“

Ich habe auch in einer soeben erscheinenden Mittheilung Studien über atrioventriculäre Automatie publicirt; darin habe ich auch das Auftreten einer atrioventriculären Automatie in Folge Vagusreizung mitge-



theilt. Die Curven, die ich gewonnen habe, haben mit den Curven des hier besprochenen klinischen Falles grosse Aehnlichkeit. Es scheint daher am wahrscheinlichsten, dass in unserem Falle die beschriebenen Herzschläge mit verkürztem Intervall event. umgekehrter Succession als eine heterotope Automatie aufzufassen sind. Die Verkürzung des A—V-Intervalles, event. die umgekehrte Schlagfolge kann dadurch entstehen, dass die Reize sich abwechselnd an verschiedenen Stellen in der Gegend des Tawara'schen Knotens, event. in der Kammer bilden; wenn die Reizbildungsstelle mehr vorhofwärts gelegen ist, so schlägt der Vorhof früher als die Kammer, aber wenn die Reizbildungsstelle immer mehr kammerwärts zu liegen kommt, so erfolgt der Beginn der Kammercontraction immer früher im Vergleich mit dem Beginn der Vorhofscontraction, bis sich schliesslich rückläufige Schlagfolge einstellt. Dass die Wanderung der Ursprungsstelle des Herzreizes in diesem Falle mit der Respiration im Zusammenhang stehen konnte, ist nicht unwahrscheinlich, in dieser Hinsicht habe ich jedoch kein Beweismaterial, um etwas Sicheres auszusagen.

Was die Pathogenese der Vagusreizung betrifft, habe ich keinen sicheren Anhaltspunkt, es ist mir aber wahrscheinlich, dass es sich um eine Erregung im cerebralen Vaguscentrum handelte, weil der Patient am Ende Mai Brechneigung und Kopfschmerzen aufwies. Auch darauf, dass der Vagusdruck bei diesem Falle besonders starken Erfolg hatte, möchte ich besonders aufmerksam machen, weil J. Rihl auch bei seinem erwähnten zweiten Falle, dessen Zustandekommen er auf centrale Vagusreizung zurückführte, besonders deutliche Verlangsamung durch leichten Vagusdruck erzielen konnte.

Ich will noch beiläufig hier bemerken, dass dieser Patient bei langem Herzstillstand kein Schwindelgefühl hatte. Es ist bekannt, dass die Empfindlichkeit der einzelnen Menschen gegen Bradycardie verschieden ist und mit Veränderung der Hirnarterien im Zusammenhang steht. Eine Patientin mit vollständiger Dissociation, die ich lange Zeit beobachtete, hatte starkes Schwindelgefühl während der Bradycardie (16—20 in der Minute); aber in diesem Falle hatte der Patient kein Schwindelgefühl trotz der ebenso starken Bradycardie (19 in der Minute). Ja, er hatte selbst während eines in Folge Vagusdruckes auftretenden Herzstillstandes von 53 Fünftelsecunden keinerlei Schwindelgefühl.

J. Rihl schrieb über seinen zweiten Fall, dass das Auftreten einer hochgradigen, mehr oder minder lange Zeit andauernden Bradycardie unabhängig von einer Ueberleitungsstörung vom Vorhof zur Kammer lediglich in Folge eines frequenzhemmenden Einflusses des Vagus auf die Bildung der Ursprungsreize wohl nicht häufig zur Beobachtung gelangen dürfte.

Mein Fall zeigte eine ähnliche, noch hochgradigere Bradycardie von derselben Herkunft.

Was den zweiten Fall betrifft, so handelt es sich um eine heterotope Reizbildung, hervorgerufen durch künstliche Vagusreizung. Dass in diesem Falle die Kammer automatisch schlug, ist auf Grund der Analyse der Arterien- und Venenpulscurve zweifellos; die automatischen

Kammerschläge folgten in einem fast constanten Intervall den vorangehenden Kammercontractionen; dieses Intervall entspricht gerade der Frequenz, die gewöhnlich bei Kammerautomatie beobachtet wird. Die Allorhythmie, die man in diesem Falle beobachtet, lässt drei Auffassungen zu.

Erstens könnte die Allorhythmie auf folgende Weise entstehen: Die Kammerautomatie entstand während eines durch Vagusdruck hervorgerufenen Herzstillstandes; die automatische Kammercontraction hat rückläufig eine Vorhofsystole ausgelöst, der wieder eine Kammercontraction nach normalem A—V-Intervall folgt[1]). Diese Auffassung ist deshalb wahrscheinlich, weil die Schläge mit normalem a—c-Intervall ganz regelmässig in einem bestimmten Intervalle den automatischen Kammerschlägen folgten. Andererseits scheint die Thatsache dagegen zu sprechen, dass das Intervall zwischen der a-Welle und der vorangehenden c-Zacke ca. $^3/_5$ Secunden beträgt, welche im Vergleich mit dem in diesem Falle sonst zu beobachtenden a—c-Intervall sehr lang ist, aber man muss hier doch ins Auge fassen, dass, wie schon bei der Erklärung der Fig. 4 des ersten Falles erwähnt wurde, die Thatsache bekannt ist, dass die rückläufige Ueberleitungszeit länger als die normale rechtläufige Ueberleitungszeit sein kann.

Die zweite Auffassung der Entstehungsweise der Allorhythmie ist folgende: Die Schläge mit einem normalen a—c-Intervall sind ganz unabhängig von den automatischen Kammerschlägen ausgelöst. Hier muss man noch bemerken, dass diese Schläge mit einem normalen a—c-Intervall heterotop oder nomotop sein können. Im ersten Falle musste man also neben der Kammerautomatie noch eine auriculäre heterotope Automatie annehmen. Im zweiten Falle wären die Schläge mit normalem a—c-Intervall nicht von einer heterotopen, sondern von der nomotopen Reizbildungsstelle ausgelöst, d. h. die nomotope Reizbildung würde dann durch Vagusdruck stark verlangsamt, sodass die Kammern automatisch schlagen konnten. Die Reizbildung an der nomotopen Stelle wäre also nicht vollständig unterdrückt, sondern es bildeten sich in ihr mit sehr langsamem Rhythmus weiterhin Reize, die in Bezug auf die Kammerautomatie vorzeitige Herzschläge auslösten.

Nach dieser zweiten Auffassung muss man aber das Vorkommen eines Intervalles von constanter Grösse zwischen den automatischen Kammerschlägen und den Kammerschlägen mit dem normalen a—c-Intervall als zufällige Erscheinung betrachten.

In dem hier beschriebenen Fall ist die Genese der Heterotopie von anderer Art als bei den bis jetzt publicirten Fällen von Kammerautomatie in Folge Vagusdruckes. Bei letzteren Fällen schlug die Kammer in Folge Reizleitungshemmung automatisch, während in diesem Falle die Kammerautomatie auf Hemmung der nomotopen Reizbildung durch Vagusdruck zurückzuführen ist.

1) Ein solcher Dreischlag V—A—V ist von H. E. Hering schon am Hundeherzen beobachtet worden. Pflüger's Arch. 1907. Bd. 116. S. 143. Fig. 7.



Eine sehr interessante Thatsache habe ich bei Vagusdruck bei diesem Patienten beobachtet. Ich habe nämlich nur bei rechtsseitigem Vagusdruck die beschriebene Allorhythmie beobachtet, bei linksseitigem und doppelseitigem kam sie niemals vor. Diese Thatsache kann man vielleicht so auffassen: Wenn man den rechten Vagus allein reizt, so wurde vielleicht in diesem Falle nur die nomotope Reizbildung gehemmt, ohne dass die Reizbildung im automatischen Kammercentrum hemmend beeinflusst wurde. In Folge dessen schlug die Kammer automatisch während der langsamen nomotopen Reizbildung. Wenn man aber in diesem Falle beide Vagi oder nur den linken Vagus reizte, wurde die Reizbildung im automatischen Kammercentrum gleichzeitig gehemmt mit der nomotopen Reizbildung; deshalb bekam man nur eine einfache Bradykardie ohne Kammerautomatie. Diese Annahme stünde mit gewissen experimentellen Beobachtungen nicht im Widerspruch[1]). Es ist bemerkenswerth, dass dieser Patient niemals über irgend welche Beschwerden seitens des Herzens klagte; auch konnte ich bei Vagusdruck niemals Ventrikelsystolenausfall auslösen. Ich möchte hier noch hinzufügen, dass diesem Kranken kein Digitalispräparat gegeben worden war.

Besprechung der einschlägigen klinischen Literatur.

J. Rihl hat in einer 1911 erschienenen Mittheilung „Klinische Mittheilung über atrioventriculäre Automatie mit Bradykardie" zwei Fälle beschrieben, die mit meinem ersten Fall grosse Aehnlichkeit haben. Betreffs der Art und Weise, wie der Vagus das Auftreten einer heterotopen Automatie fördert, hat er hervorgehoben, dass die Beobachtung seines ersten Falles, bei dem er fand, dass bei derselben Herzschlagfrequenz einmal atrioventriculäre Automatie, das andere Mal nomotope Automatie auftrat, beweist, dass das Auftreten der heterotopen Automatie eine gewisse Unabhängigkeit von der Höhe des Tonus der frequenzhemmenden Vagusfasern zeigt. Er hat diese Erscheinung folgenderweise erklärt: „Diese Erscheinung lässt sich wohl so verstehen, dass unter Einfluss des gesteigerten Vagustonus 1. verschiedene Stellen in der atrioventriculären Grenze eine nahezu ganz gleich hohe Automatie wie die normale Ausgangsstelle der Ursprungsreize erlangen, 2. die Reizbildung an der genannten Stelle nahezu vollständig synchron vor sich geht. Denn nur unter dieser Voraussetzung ist es erklärlich, dass ohne wesentliche Rhythmusänderung in Folge irgend welcher Umstände, die man sich als etwas raschere Reizbildung oder als geringfügigen Vorsprung in der Anspruchsfähigkeit vorstellen mag, bald die eine, bald die andere Stelle als Ausgangspunkt des den Herzschlag auslösenden Reizes fungirt."

Im Jahre 1909 hat Belski mitgetheilt, dass er im Verlaufe von Infectionskrankheiten mehr oder minder langdauernde atrioventriculäre Automatie beobachtete, die von einer gewissen Bradykardie begleitet war;

1) Siehe auch die erst jüngst erschienene klinische Mittheilung von Robinson, G. Canby und George Draper. Journ. of exp. med. 1912. Vol. 15. p. 14—37.



und er hat hervorgehoben, dass die atrioventriculären Schläge in den betreffenden Fällen nicht verfrüht, sondern verspätet in Bezug auf den Rhythmus der normalen Schläge auftraten, wodurch er die extrasystolische Natur dieser Schläge ausgeschlossen hat. Sonst konnte er bei den betreffenden Patienten solche atrioventriculären Schläge manchmal durch Vagusdruck hervorrufen. Er hat aus seiner Beobachtung auch den Schluss gezogen, dass es sich um Vagustonussteigerung handelte.

Mackenzie ist der erste Autor, der eine Curve publicirte (1902), die das Vorkommen eines automatischen Kammerschlages deutlich zeigt. Eine 1908 von Joachim veröffentlichte Curve, die Joachim selbst in anderer Weise erklärt, zeigt, wie J. Rihl und Wenckebach auf Grund dieser Curve festgestellt haben, das Auftreten eines automatischen Kammerschlages während des Kammersystolenausfalles. Wenckebach hat auch in seiner Mittheilung 1908 eine Curve mit Kammerautomatie publicirt, die während eines Ventrikelsystolenausfalls entstanden war. Th. Lewis hat 1909 das Vorkommen automatischer Kammerschläge während einer periodischen Herabsetzung der Vorhofsfrequenz beobachtet. Die beiden letzten Autoren hatten die Erscheinung gleichfalls auf Steigerung des Vagustonus zurückgeführt.

Was das Auftreten automatischer Kammerschläge in Folge Vagusdruckes betrifft, hat J. Rihl in seiner Mittheilung 1908: „Klinischer Beitrag zur Kenntniss der Ueberleitungsstörungen von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof“ berichtet, dass die Kammerautomatie während einer Herabsetzung der Kammerfrequenz in Folge Vorhof- oder Ventrikelsystolenausfalles entstand. Und er hat hervorgehoben, dass die Digitalismedication die Kammerautomatie gesteigert haben kann, wie es im Thierexperiment v. Tabora nachgewiesen hat. In demselben Jahre hat Wenckebach in der oben erwähnten Mittheilung eine bei einem Vagusdruckversuch erhaltene Curve publicirt, die einen automatischen Kammerschlag während einer durch Ventrikelsystolenausfall bedingten Kammerpause zeigte. In meinem zweiten Fall war die Kammerautomatie nicht in Folge Ueberleitungsunterbrechung, sondern durch Hemmung der nomotopen Reizbildung in Folge Vagusdruckes entstanden.

Zusammenfassung.

In den vorliegenden zwei Fällen wurde durch Analyse gleichzeitig aufgenommener Arterienpuls- (bezw. Herzspitzenstoss-) und Venenpulscurven das Vorhandensein einer heterotopen Bradykardie festgestellt, die auf Vaguserregung bezogen werden muss. Im ersten Falle handelte es sich um eine ventriculäre und atrioventriculäre Bradykardie von etwa 20 Schlägen p. M. in Folge Steigerung des Vagustonus; nach Atropin trat eine Beschleunigung der Frequenz auf 76 Schläge mit normaler A—V-Succession ein; durch Vagusdruck konnte Herzstillstand von über 10 Secunden hervorgerufen werden; während der Aenderung des Ausgangspunktes der Ursprungsreize schlug das Herz relativ rhythmisch. Im zweiten Falle traten in Folge rechtsseitigen Vagusdruckes Herzstillstand mit nachfolgender Kammerautomatie auf; während des Bestandes der



Kammerautomatie folgte jedes Mal dem automatischen Kammerschlage in einem constanten Intervall ein Herzschlag von normalem a—c-Intervall in Form einer Extrasystole.

Am Schlusse meiner Abhandlung drängt es mich, Herrn Professor Dr. H. E. Hering für seine mannigfachen Aufklärungen bei der Analyse der Curven meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. A. Belski, Beobachtungen über atrioventriculäre Automatie im Verlauf der Infectionskrankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67. H. 5—6.
2. H. E. Hering, Experimentelle Untersuchungen über Herzuntersuchungen an Affen (1901). Diese Zeitschr. 1906. Bd. 2.
3. Joachim, Ein atypischer Fall von Störung der Reizleitung im Herzmuskel. Berliner klin. Wochenschr. 1908. No. 19. S. 911.
4. Th. Lewis, Irregular action of the heart in mitral stenosis: the inception of the ventricular rhythm. etc. Quarterly Journal of med. Vol. 2. No. 8. p. 356. Juli 1909.
5. H. Lohmann, Zur Automatie der Brückenfasern und der Ventrikel des Herzens. Engelmann's Arch. 1904.
6. J. Mackenzie, The cause of heart irregularity in influenza. British medical journal. Nov. 1912.
7. J. Rihl, Klinischer Beitrag zur Kenntniss der Ueberleitungsstörungen von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 94.
8. Derselbe, Klinische Beobachtungen über atrioventriculäre Automatie mit Bradycardie.
9. K. F. Wenckebach, Beiträge zur Kenntniss der menschlichen Herzthätigkeit. Engelmann's Arch. Suppl. 1908.

Erklärung der Figuren auf Tafel XIII.

Zur Aufnahme der Curven wurden Jaquet'scher Polygraph und Sphygmograph gebraucht. Die Zeit ist in Fünftelsecunden markiert.

Figur 1, 2, 3, 4a, 4b und 4c stammen vom Fall 1, Figur 5 und 6 vom Fall 2.
Figur 1, 2 und 5 obere Curve = Venenpuls, untere Curve = Radialpuls.
Figur 3 und 6 Radialpuls.
Figur 4a, 4b und 4c obere Curve = Venenpuls, mittlere Curve = Herzspitzenstoss, untere Curve = Radialpuls.

a = Vorhofswelle — V. j. = Vena jugularis
c = Carotiszacke — Cor = Herzspitzenstoss
v = Ventrikelstauungswelle — A. r. = Arteria radialis.



XXIX.

Aus der medicinischen Poliklinik zu Tübingen
(Vorstand: Prof. Otfried Müller).

Zur Frage des Herzschlagvolumens.

(Zweite Mittheilung.)

Von

Prof. **Otfried Müller,** und Dr. **Blanche Forster,**
Vorstand Assistentin
der Poliklinik.

(Mit 10 Curven im Text.)

In der ersten Mittheilung „Zur Frage des Herzschlagvolumens" ist dargelegt worden, dass die mit der sogenannten centralen Flammentachographie in Tübingen erhaltenen Resultate bezüglich der Aenderung des Herzschlagvolumens in Bädern nicht angefochten werden können. Es bleibt nun weiter zu untersuchen, ob das nur einem glücklichen Zufall zu danken ist oder im Wesen der Untersuchungsmethode des centralen Pulses seinen Grund findet.

Zu diesem Zweck bedarf es zunächst einer kurzen Erörterung, wie wir zur Ausbildung des Verfahrens der sogenannten centralen Flammentachographie gekommen sind. Fr. Kraus (1) sowohl wie die Tübinger (2) glaubten vor sieben Jahren, aus gewissen Beziehungen zwischen Strompuls und Mitteldruck einen relativen Maassstab für eintretende Aenderungen des Herzschlagvolumens finden zu können. Diese annähernd gleichzeitig einsetzenden Bemühungen der Kraus'schen und der v. Romberg'schen Schule lassen sich kurz in folgende Worte von Fr. Kraus (1) aus dem Jahre 1905 zusammenfassen: „Ich selbst bin schon früher der Frage nach der Relation zwischen Herzenenergie und Gefässwiderstand mittels eines, wie ich glaube, einwandsfreien und einfachen Versuchsverfahrens näher getreten. Ich messe gleichzeitig den Blutdruck und die Geschwindigkeit des Blutstromes, bezw. die durch jeden Herzschlag erfolgende Vermehrung desselben, mittelst der in der Klinik viel zu wenig gewürdigten v. Kries'schen Flammentachographie. Für unsere klinischen Aufgaben kann man sich hierbei, wie ich wenigstens glaube, an gewisse einfache Angaben von Marey halten. Unter der Voraussetzung, dass alle Abweichungen der Circulation auf veränderte Triebkraft des Herzens oder auf abnorme Widerstände in den kleinen Arterien hinweisen, können wir das Gesetz, welches das Verhältniss zwischen Gefässspannung und Stromgeschwindigkeit regelt, in folgender Weise formuliren: Alles, was die Leistung des Herzens wachsen macht oder vermindert, bewirkt eine gleichsinnige Schwankung des Blutdrucks und der Stromgeschwindigkeit. Was den Widerstand in den Arterien steigert oder herabsetzt, variirt ceteris paribus Arterienspannung und Blutgeschwindigkeit in entgegengesetzter Weise. Wenn aber der Blutdruck in Folge von Vermehrung der



peripheren Widerstände erhöht ist, nimmt die Geschwindigkeit der Strömung ab; ist jedoch das Wachsen des Druckes durch erhöhte Leistung des Herzens hervorgerufen, steigert sich die Stromgeschwindigkeit. Nachdem ich den v. Kries'schen Tachographen längere Zeit practisch erprobt, erkannte ich auch die Eignung seiner Aufzeichnung, uns Aufschluss zu gewähren über das Verhalten des Schlagvolumens gegenüber dem Tonus der peripheren Gefässe."

Diese sogenannte Marey'sche Regel hat auch in der Discussion der Blutdruckfrage vielfach eine Rolle gespielt, namentlich nachdem der jüngere Fellner (3) darauf hingewiesen hatte, dass die Höhe des Flammentachogramms sich im Allgemeinen gleichsinnig zu ändern pflegt wie die nach v. Recklinghausen (4) gemessene Blutdruckamplitude der Brachialis. Da sich nun aber die Druckamplitude, der sogenannte Pulsdruck peripherer Arterien, als Maass für das Schlagvolumen nicht bewährt hatte [vergl. O. Müller (5, 6)], so wurden wir in Tübingen bald zweifelhaft, ob die Relation zwischem dem Tachogramm peripherer Arterien und dem mittleren Blutdruck wirklich ein zuverlässiges relatives Maass für das Schlagvolumen sei.

Zu jener Zeit machten uns die Arbeiten O. Frank's (7) darauf aufmerksam, dass zwischen der Form des Druckpulses der sogenannten centralen und peripheren Arterien ein grosser Unterschied besteht. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen verdichteten sich später zu der Arbeit von O. Müller und Weiss (8), welche aufzeigte, dass in der That schon zwischen Subclavia- und Brachialpuls des Menschen ausserordentliche, bisher nicht bekannte Verschiedenheiten bestehen. So kamen wir zu der Meinung, man würde sicherer gehen, wenn man das Tachogramm nicht von einer peripheren, sondern von einer centralen Arterie, d. h. also von der Subclavia oder Carotis aufnähme und nunmehr nach der Marey'schen Regel verführe. Dabei hatten wir die Hoffnung, dass es mit dem sogenannten centralen Tachogramm auch allein ohne Berücksichtigung des Blutdrucks gehen könnte, und deshalb schrieben O. Müller und Veiel (9): „Freilich gilt die Marey'sche Regel nur für die Relationen zwischen dem peripheren Armtachogramm und dem Mitteldruck, und es erscheint durchaus nicht ausgeschlossen, dass das centrale Tachogramm auch ohne Relation mit dem Blutdruck einen directen Ausdruck für die Grösse des Schlagvolumens ergiebt, doch ist man mit dementsprechenden Schlüssen besser vorsichtig, bis Thierversuche vorliegen, welche die Berechtigung dieser Annahme beweisen."

Inzwischen sind nun die Resultate, welche wir beim Studium der Wirkung von Bädern und zahlreichen Arzneimitteln mittels unserer Methode, der sogenannten centralen Flammentachographie, erhalten hatten, von verschiedenen Seiten in Frage gestellt worden. Drei unabhängig von einander und annähernd gleichzeitig erschienene Arbeiten von Bornstein (10), Christen (11) und v. Kries (12) erhoben gewichtige Bedenken und wiesen darauf hin, dass die sogenannte Marey'sche Regel nicht ohne Weiteres zu Recht bestünde, und dass man aus der wechselnden Höhe von Tachogrammen durchaus nicht unter allen Umständen verbindliche Schlüsse auf gleichsinnige Aenderung in der Grösse des Herzschlagvolumens machen dürfe.



Beginnen wir mit den v. Kries'schen Einwänden. Wir hatten einen offenen trichterartigen Receptor in der Fossa supraclavicularis auf diejenige Stelle gesetzt, an welcher man die Arteria subclavia pulsiren fühlt. Der Receptor stand durch einen kurzen Gummischlauch mit dem Brenner einer v. Kries'schen Pulsflamme in Verbindung, wie bei der eigentlichen Tachographie der Plethysmographenärmel des Arms. Die eintretenden pulsatorischen Schwankungen der Gasflamme wurden auf einen rotirenden Film photographirt, gerade wie bei der echten Tachographie. v. Kries wies nun zunächst darauf hin, dass auf diese Weise keine Strompulse der Subclavia gewonnen würden. Als Tachogramme könnten nur solche Pulscurven bezeichnet werden, welche den Volumpuls einer ganzen Extremität in differencirter Form zum Ausdruck brächten. Nur die Flammenbilder, welche man erhielte, wenn man die Pulse eines grossen Arterienstammes direct in die Blechkapsel eines Extremitätenplethysmographen hineinschlagen liesse, aus welcher die Vene das Blut in continuirlichem, nicht pulsirendem Strahl abführe, könne man als Tachogramme bezeichnen. Bei unserem Verfahren der sogenannten centralen Flammentachographie bedecke der Receptor nur eine relativ kurze Strecke des Arterienstammes, das Blut trete pulsirend an einem Rand unter den Trichter und verlasse denselben am anderen Rand in der gleichen pulsatorischen Bewegung, nicht in continuirlichem venösem Abstrom.

Den soeben präcisirten Theil der v. Kries'schen Einwände erkennen wir vollauf an und haben das bereits in einer Anmerkung der Arbeit von O. Müller und Weiss (8) zum Ausdruck gebracht. Tachogramme im ursprünglichen Sinne des Wortes haben wir mit unserer Methode nicht aufgenommen, und darum muss die irreführende Bezeichnung fallen. Mit ihr fallen selbstverständlich aber auch alle diejenigen Kritiken, die aus dem Wesen der Tachographie als solcher gegen die Verwendung des centralen Pulses zur relativen Messung des Herzschlagvolumens hergeleitet wurden, d. h. also besonders die von Bornstein (10) und Christen (11). Wenn das Wesen der Tachographie darin besteht, dass man die Differenzen zwischen den Geschwindigkeiten des pulsirend in ein Plethysmographengefäss eintretenden arteriellen und des gleichmässig daraus ablaufenden venösen Blutstromes zum Ausdruck bringt, so kann man gegen unsere Methode, welche nur arterielle, niemals aber venöse Strombahnen in den Bereich ihrer Untersuchung zieht, auf keinen Fall den Einwand erheben, sie sei unbrauchbar, weil der venöse Abstrom inconstant werden könnte. Unter diesem Gesichtspunkt, der möglichen Inconstanz des venösen Abflusses, den man bei der Tachographie wohl geltend machen kann, hat Bornstein unter Berufung auf N. Zuntz unser Verfahren wiederholt kritisirt. Dabei ist aber beiden entgangen, dass die Pulsflamme der Subclavia mit der Constanz oder Inconstanz des venösen Abflusses nicht das Mindeste zu thun hat.

Wenn wir nun die Bezeichnung „Tachographie“ für unser Verfahren ohne Weiteres fallen gelassen haben, so konnten wir dies um so leichter, als uns durchaus nicht daran gelegen war, ein neues Verfahren der Strompulsschreibung anzugeben und damit auf physiologisches Gebiet überzugreifen, sondern lediglich daran, eine klinisch brauchbare Methode



zur Darstellung eintretender Aenderungen des Herzschlagvolumens zu finden. v. Kries erkennt diese unsere Motive auch ganz richtig, indem er schreibt: „Von besonderer Wichtigkeit ist ja nun die Frage, welche weiteren Schlüsse in Bezug auf die Kreislaufverhältnisse aus Curven der hier in Rede stehenden Art, resp. aus den an ihnen zu bemerkenden Unterschieden und Aenderungen gezogen werden dürfen. Aus selbstverständlichen Gründen ist es vor Allem immer das Schlagvolumen, dessen Ermittelung als wichtigste Aufgabe erscheint, und es wird sich daher fragen, ob die differencirten Druckcurven geeignet sind, uns von der Grösse oder den Aenderungen des Schlagvolumens ein zutreffendes Bild zu geben."

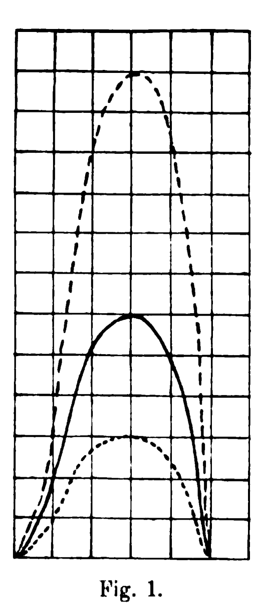
Mit dem Wort „Druckcurven" kommen wir nun zu einem der Irrthümer, welche in den v. Kries'schen Darlegungen enthalten sind. v. Kries ist der Meinung, dass wir unsere Pulsbilder mit einer durch eine Gummimembran abgeschlossenen Metallkapsel, d. h. also mit einer Art gummibespanntem Tambour, aufgenommen hätten, wie man eben Druckpulse registrirt. Er hält daher unsere Pulsbilder für Druckcurven, und zwar, weil sie durch die Flamme zur Darstellung gebracht sind, für differencirte Druckcurven. Dabei übersieht er, dass in der Arbeit von O. Müller und Veiel (9) ein offener Receptor von beträchtlicher Grösse beschrieben und abgebildet worden ist. Wir haben also de facto ohne jeden Gegendruck durch das Instrument die reine räumliche Ausdehnung der oberen Hälfte einer mehrere Centimeter langen Strecke der Subclavia in ihrer wechselnden Form aufgenommen und durch die Flamme in differencirter Weise zum Ausdruck gebracht. Eben deshalb, weil wir nicht unter Gegendruck durch das Instrument in der gewöhnlichen Weise an einem circumscripten Punkte einen Druckpuls aufnahmen, sondern die reine räumliche Ausdehnung eines Arterienstammes während des Pulsablaufes in differencirter Form registrirten, d. h. weil wir eine Art differencirter Volumcurve der Arterie selbst vor uns zu haben meinten, kamen wir zu der bestrittenen Bezeichnung „Tachogramm".

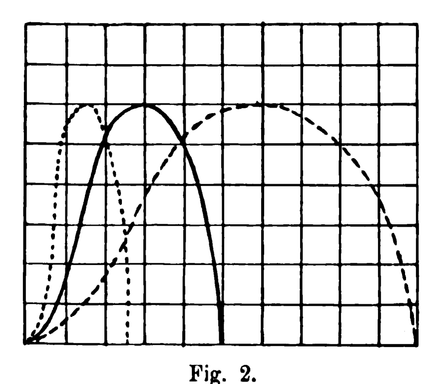
Wir möchten nun an dieser Stelle zunächst ganz von einer Discussion der Frage absehen, was unsere Subclaviaflamme eigentlich verzeichnet hat, ob eine differencirte Volumcurve oder eine differencirte Druckcurve oder etwas bisher überhaupt nicht physiologisch Definirtes. Wir wollen vielmehr rein empirisch nachprüfen, ob die Schwankungen dieser Flamme thatsächlich denjenigen des Herzschlagvolumens immer entsprechen, wie wir ursprünglich annahmen, oder ob es Verhältnisse giebt, unter denen das nicht der Fall ist, wie v. Kries meinte.

v. Kries hat gegen unser Verfahren hauptsächlich den Einwand erhoben, dass bei stark wechselnder Schlagfrequenz die Gipfelhöhen unserer Pulscurven sich nicht immer im gleichen Verhältniss zu den Variationen des Schlagvolumens ändern würden. Zur Begründung dieser Ansicht führt er Folgendes aus: „Nehmen wir an, die Einströmung des Blutes in die Aorta geschähe mit einer Geschwindigkeit, die durch die ausgezogene Curve der Fig. 1 dargestellt wird. Das Schlagvolumen wird alsdann dem Flächeninhalt der oben durch jene Curve, unten durch die Nulllinie begrenzten Figur correspondiren. Denken wir uns nun, um zu-



nächst einen ganz einfachen und übersehbaren Fall ins Auge zu fassen, ohne sonstige Aenderung der zeitlichen Verhältnisse die Stärke der Ströme für jeden Augenblick auf das Doppelte vermehrt oder auf die Hälfte vermindert, so dass der Vorgang nunmehr statt durch die ausgezogene durch die unterbrochene, resp. die punctirte Curve in Fig. 1 dargestellt würde. In diesem Fall lägen nun in der That die Verhältnisse ganz einfach. Es würden sowohl die Pulsgrössen (d. h. die ganzen Beträge der Druck- und der Geschwindigkeitsschwankungen), als auch die Schlagvolumina und endlich auch die Steilheiten der Druck- oder Geschwindigkeitsschwankungen (die Werthe $\frac{d. p.}{d. t.}$) für jeden Zeitpunkt, und somit auch die maximalen Werthe dieses Differenzialquotienten (also die Gipfelhöhen einer differencirten Druckcurve) sich alle in gleichem Verhältniss ändern, das eine Mal verdoppeln, das andere Mal auf die Hälfte des ursprünglichen Betrages vermindern. Wenn wir also aus den Aende-


Fig. 1.


Fig. 2.

rungen eines dieser Werthe auf eine übereinstimmende Aenderung irgend eines anderen schliessen, so würden wir damit das Richtige treffen. Aber wir haben es hier mit einem besonders ausgezeichneten Fall zu thun, und es ist leicht, diesem einen anderen gegenüber zu stellen, für den die Dinge ganz anders liegen. Nehmen wir an, es änderten sich die Vorgänge derart, dass die ganze zeitliche Dauer das eine Mal verdoppelt, das andere Mal auf die Hälfte reducirt würde; jeder Werth der Stromstärke würde demnach doppelt, bezw. abgekürzt halb so lange gegeben sein und zu einer Zeit stattfinden, die doppelt, bezw. halb so lange nach dem Beginn der systolischen Einströmung liegt. Unter diesen Umständen würde die ausgezogene Linie der Fig. 2 (die nämliche, die im erst-betrachteten Falle zum Ausgang diente) in die unterbrochene, resp. die punctirte Curve der Fig. 2 übergehen. In diesem Falle nun würden die Pulsgrössen, d. h. die maximalen Schwankungen der Stromgeschwindig-

keit (ebenso auch die ganzen Druckschwankungen) etwa von gleichem Betrage bleiben. Dagegen würde das Schlagvolumen sich verdoppeln, resp. sich auf die Hälfte vermindern, eben weil diese Strömungen während doppelt resp. halb so langer Zeit stattfinden würden. Die Steilheiten der Stromschwankungen und somit die Gipfelhöhen einer differencirten Druckcurve endlich würden sich gerade im entgegengesetzten Sinne wie die Schlagvolumina ändern. Sie würden wegen der zeitlichen Auseinanderziehung des Vorganges im ersten Falle halbirt sein (wo die Schlagvolumina auf das Doppelte gestiegen sind), im letzteren dagegen wegen der zeitlichen Zusammendrängung verdoppelt erscheinen, während die Schlagvolumina auf die Hälfte gesunken sind. In einem Falle dieser Art würden wir also gröblich getäuscht werden, wenn wir aus Aenderungen in den differencirten Druckcurven auf quantitativ gleiche, ja überhaupt nur auf gleichsinnige Aenderungen der Schlagvolumina schliessen wollten."

Entsprechen die hier entwickelten schematischen Ausführungen nun in vollem Umfang den Thatsachen? Diese Frage zu beantworten, haben wir folgende Versuchsanordnung gewählt: Wir verzeichneten an narkotisirten und meist auch curarisirten Katzen bei künstlicher Athmung nach Eröffnung der Brusthöhle das Plethysmogramm beider Herzkammern, wie es zuerst von Tigerstedt und Johannsen (13) und neuerdings auch von Starling (14) zur Darstellung des Herzschlagvolumens empfohlen und von Dr. Otten an der Tübinger Klinik ausgestaltet wurde. Bezüglich näherer literarischer und technischer Angaben über die Methodik der Kammerplethysmographie verweisen wir auf die vor Kurzem in dieser Zeitschrift erschienene Arbeit von O. Müller und Finckh. Gleichzeitig mit dem Kammerplethysmogramm schrieben wir aus der eröffneten einen Carotis den Blutdruck mit einem Quecksilbermanometer, während wir von der **freigelegten aber uneröffneten** anderen Carotis einen Flammenpuls aufnahmen, wie wir ihn beim Menschen an der uneröffneten Subclavia registrirten.

Wir bringen bei unseren derzeitigen Untersuchungen Flammenpulse der Carotis und nicht der Subclavia, weil jene Arterie beim Thier bequemer frei zu legen ist als diese. Für das Wesen unserer Untersuchung ist es annähernd gleichgültig, ob man den Subclavia- oder Carotispuls betrachtet, da nach O. Müller und Weiss (8) beide Arterien einen sogenannten centralen Puls aufweisen. Wichtiger ist in unseren Thierversuchen die Variante der Freilegung des zu untersuchenden centralen Gefässes. Es war bei den dicken Bedeckungen der Thiere und ihren kleinen Blutgefässen nicht möglich, den Flammenpuls von der unversehrten Haut über dem Gefäss, wie beim Menschen, aufzunehmen. Ein principieller Unterschied ist aber auch durch die Freilegung der Arterie nicht gegeben. Das Wesentliche ist, dass die Pulswelle in einem uneröffneten centralen Gefäss, in beiden Fällen beim Menschen wie beim Thier, den proximalen Rand des Receptors überschreitet, dessen freien Raum duchläuft und über den distalen Rand in gleicher Weise wieder verschwindet, wie sie gekommen ist.

Auch der Receptor, mittelst dessen wir den Flammenpuls auf-



nahmen, musste beim Thier etwas anders gestaltet werden wie beim Menschen. Genügte es, beim Menschen eine trichterförmige Vorrichtung von der Grösse der Fossa supraclavicularis luftdicht auf die Haut aufzusetzen, so mussten wir beim Thier die uneröffnete Arterie mit röhrenähnlichen Vorrichtungen von 2—$2^1/_2$ cm Länge umgeben, um gut sichtbare Flammenpulse zu erhalten. Wir haben solche röhrenförmige Receptoren von verschiedenartiger Construction durchprobirt. Zunächst schnitten wir Hartgummiröhren, deren lichte Weite mehr als das Doppelte des äusseren Durchmessers der Katzencarotis betrug, in der Längsrichtung beiderseits so auf, dass zwei gleiche Cylinderhälften entstanden. Die eine Cylinderhälfte wurde in der Mitte ihrer Wölbung angebohrt, und es wurde ein kurzes Glasrohr von ca. 2 mm lichter Weite in die Oeffnung eingekittet. Legte man nunmehr die beiden Rohrhälften mit den Schnittflächen aufeinander, so ergab sich, aus Hartgummi und Glas gebildet, ein T-Rohr. Dieses T-Rohr wurde um die freigelegte, aber uneröffnete Carotis in folgender Weise befestigt: Zunächst legte man die eine (nicht mit dem Glasrohr versehene) Hälfte unter das stumpf isolirte, pulsirende Gefäss und gab Acht, dass weder am unteren noch am oberen Rande durch Knickung der Arterie ein Hinderniss für den Blutstrom entstand. Sodann passte man die obere, mit dem T-Stück aus Glas versehene Hälfte auf die untere und vereinigte beide durch Heftpflasterstreifen. Weiter verschloss man beide Enden des Gummirohres neben der ein- resp. austretenden Arterie mit einem kleinen Pfropf von zäher Vaseline. Brachte man nunmehr das aus dem so entstandenen Arterienplethysmographen abführende, offene Glasrohr durch einen kurzen Gummischlauch mit einer v. Kries'schen Pulsflamme in Verbindung, so erhielt man, wie die nachfolgenden Abbildungen zeigen, beim Thier gerade so deutliche Flammenpulse von der uneröffneten Carotis, wie wir sie beim Menschen von der Subclavia oberhalb der bedeckenden Haut aufnehmen konnten.

Da die Heftpflasterbefestigung der beiden Hälften des Gummirohres gelegentlich Schwierigkeiten bereitete, so benutzten wir später auch folgende, gut bewährte Variation des Arterienplethysmographen. Ein gläsernes T-Stück von 3—4 mm lichter Weite und 2—$2^1/_2$ cm Länge wurde mit einer scharfen Feile in der Längsrichtung seines Hauptastes aufgeschnitten. Die den Hauptbalken des T auf der Höhe seiner Wölbung der ganzen Länge nach durchziehende Spalte war gerade so breit, dass die Arterie, wenn man sie durch Zudrücken vom Blut zeitweise entleerte und zusammenklappte, in das Innere des Rohres durchschlüpfen konnte. Die Carotis des Thieres lag sodann in einem Glasrohr, von dem ein Seitenast zur Flamme hinführte. Die dem Ansatz des T-Stückes gerade gegenüberliegende offene Spalte des Rohres wurde durch die Muskulatur in der Tiefe des Halses von selbst verschlossen, sobald das kleine Instrument an Ort und Stelle befestigt war. Die neben der ein- und austretenden Arterie verbleibenden freien Lumina des T-Stückes wurden wiederum mit Vaselinepfröpfen verschlossen.

Auf diese Weise war es uns möglich, so lange das Thier lebte, d. h. manchmal stundenlang, gleichzeitig die unter dem Einfluss ver-



schiedenartiger Reize auftretenden Variationen in der Grösse des Schlagvolumens einerseits, wie auch diejenigen der Blutdruckamplitude und der Carotisflamme andererseits zu registriren.

Als erstes Ziel der Untersuchung setzten wir die Vagusreizung, indem wir neben der eröffneten einen Carotis, aus welcher der Blutdruck geschrieben wurde, gleich Anfangs eine versenkbare Vaguselektrode anbrachten, sodass wir während des Versuches bei gelegener Zeit nur den Inductionsstrom zu schliessen brauchten, um die Pulslänge in beliebiger Weise zu variiren.

Einige von den Resultaten dieser sehr zahlreichen Untersuchungen sind in den Figg. 3, 4 und 5 wiedergegeben. In allen diesen Figuren ist oben das Kammerplethysmogramm des Herzens in der Weise verzeichnet, dass die nach abwärts gerichteten Spitzen der Curve den Systolen, die nach aufwärts gerichteten den Diastolen entsprechen. In der Mitte ist der Flammenpuls der uneröffneten einen Carotis so wiedergegeben, dass die systolischen Spitzen gerade wie die des Kammerplethysmogramms nach abwärts gerichtet sind. Die zeitlichen Verhältnisse beider Curven sind nicht ganz genau die gleichen, da die Uhrwerke der beiden Trommeln, auf denen sie registrirt wurden, nicht absolut gleich schnell liefen. Immerhin kann man sich durch Auszählen der Pulse vom Beginn und vom Ende der Vagusreizung nach rechts und nach links leicht orientiren, welche Flammen den einzelnen Herzcontractionen entsprechen. Unten ist in den Bildern die gleichzeitig mit dem Kammerplethysmogramm auf demselben Russstreifen mit einem Quecksilbermanometer verzeichnete Druckcurve aus der eröffneten zweiten Carotis wiedergegeben. Bei ihr sind die Systolen, im Gegensatz zu den beiden oberen Curven, nach aufwärts gerichtet. Ganz unten ist die Zeit nach Secunden markirt.

Betrachten wir zunächst Fig. 3. Mit geringen Athemschwankungen verlaufen die Volumpulse des Herzens, die Flammenpulse der uneröffneten einen und die Druckpulse der eröffneten zweiten Carotis während fünf Herzrevolutionen annähernd gleichmässig. Sodann setzt die Vagusreizung ein, und es kommt nunmehr zu einem Puls von mehr als vierfacher Länge wie bisher. Trotzdem ist die systolische Höhe weder des Flammen- noch des Druckpulses der Carotis nennenswerth niedriger, als die der vorhergehenden Pulse. Eine ganz unbedeutende Abnahme der systolischen Höhe des Carotispulses erklärt sich daraus, dass auch im Kammerplethysmogramm eine geringfügige Verkleinerung des Herzschlagvolumens gegenüber den vorhergehenden Pulsen nachweisbar ist. Auf die lange Pause in der Herzthätigkeit folgt sodann eine Systole, die bedeutend grösser ist als die vor Beginn der Vagusreizung verzeichneten, und dieser grossen Systole schliesst sich weiter eine Diastole an, welche doppelt so lang ist wie vor der Reizung. Trotzdem entspricht die Flammenhöhe in überaus deutlich erkennbarer Weise der Vergrösserung des Herzschlagvolumens. Aehnlich verhält es sich bei den nun folgenden vergrösserten und verlangsamten Herzcontractionen. Immer entspricht die Höhe der Pulsflamme der Grösse des Herzschlagvolumens, gleichgültig, ob die Pulse lang oder kurz sind. Aehnliches

kann man an den Amplituden der Druckcurve beobachten, nur ist dabei streng zu beachten, dass das Quecksilbermanometer in Folge seiner Trägheit und Schleuderung leicht zu erheblichen Entstellungen der Bilder Anlass giebt.

Gehen wir zu Fig. 4 über, so finden wir ganz ähnliche Verhältnisse. Zunächst 3—4 Herzcontractionen von normaler Grösse, sodann Vagusreizung mit 9 wesentlich vergrösserten und zum doppelten resp. dreifachen verlängerten Pulsen, schliesslich eine grosse Anzahl gleichmässig normal ablaufender Herzrevolutionen. Wiederum kommt die Vergrösserung der Pulsflamme sehr deutlich zum Ausdruck, trotzdem zahlreiche Pulse bis zum doppelten, ja sogar dreifachen Werth verlängert sind. Auch hier zeigt sich in der Druckamplitude die gleiche nur durch die Schleuderung übertriebene Erscheinung.

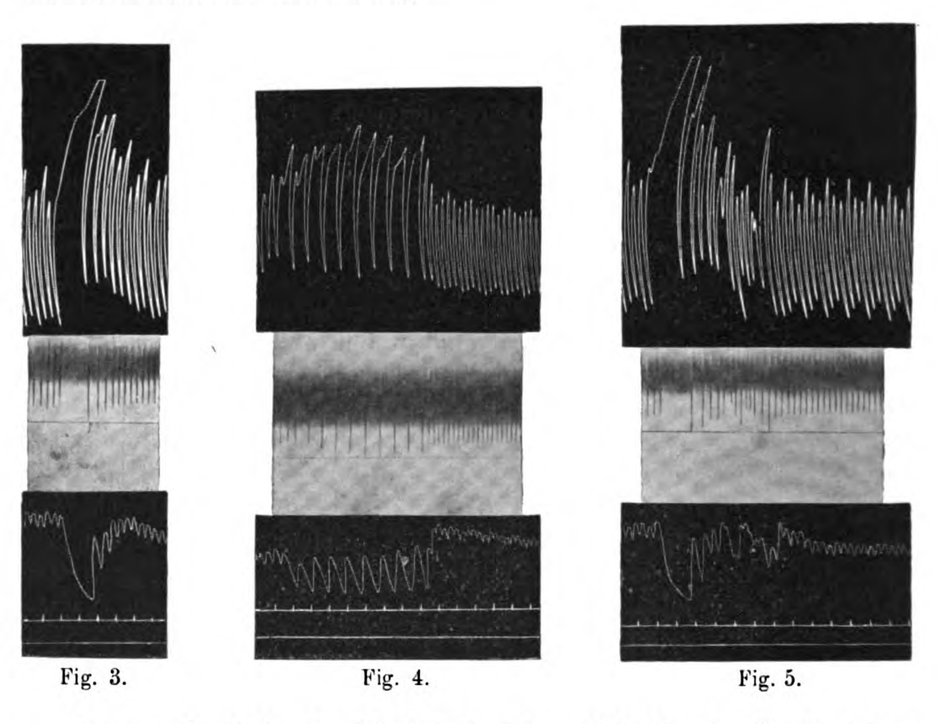


Fig. 3. Fig. 4. Fig. 5.

Ausserordentlich charakteristisch ist endlich Fig. 5. Nach einigen Herzcontractionen von regelmässig wiederkehrender Grösse setzt die Vagusreizung mit einem Puls von ca. 5facher Dauer ein. Trotz dieser enormen zeitlichen Variation ist die systolische Höhe weder bei der Pulsflamme noch bei der Druckamplitude, die den Beginn des langen Pulses einleitet, geringer als vorher. Der 5fach verlängerten Diastole folgt eine sehr stark vergrösserte Systole, und dieser wiederum eine gegen den Normaltyp um das Doppelte verlängerte Diastole. Trotzdem sind Flammenhöhe wie Druckamplitude (letztere durch Schleuderung entstellt) in äusserst charakteristischer Weise vergrössert. Im weiteren Verlauf der Curve stimmen sodann die Flammenhöhen in grossen Zügen wiederum mit dem Kammerplethysmogramm gut überein. Nur bei einzelnen kleinen Zacken der Herzcurve gerät man in Zweifel, wie weit sie

in wirklich zuverlässiger Weise, angesichts der hier einsetzenden, ausserordentlich starken Unregelmässigkeiten, in den Bewegungen des registrirenden Hebelarmes als genaues Maass für die Grösse der Herzcontractionen bewerthet werden können.

In unseren Figuren sind also am lebenden Körper Verhältnisse zum Ausdruck gebracht, bei denen neben einander Tachycardien von 170 bis 180 und Bradycardien von 33—35 Pulsen in der Minute figuriren. Für den Menschen sind das extreme Werthe, die an die Grenzen physiologischer und pathologischer Möglichkeiten heranreichen. Trotzdem entsprechen die Flammenhöhen, wie wir ursprünglich angenommen hatten, in überraschender Weise der Grösse der Herzcontractionen und damit dem Schlagvolumen. Während v. Kries schon bei der Verdoppelung, resp. Halbirung der Schlagfrequenz sehr grosse und zu Irrthümern Anlass gebende Modificationen der Flammenhöhe theoretisch postulirte, kommen solche de facto selbst bei 5facher Variation der Pulslänge noch nicht in entscheidender Weise in Betracht.

Haben wir bisher die Variationen der Pulsfrequenz durch Vagusreizung veranschaulicht, so bringt Fig. 6 eine bei Muscarinvergiftung des

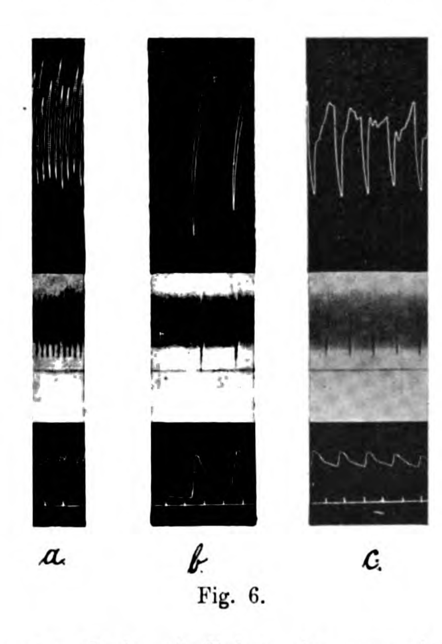


Fig. 6.

Thieres aufgenommene Serie ähnlicher Art zur Anschauung. In Abtheilung a dieser Reihe ist wiederum oben das Kammerplethysmogramm des Herzens, in der Mitte der Flammenpuls der uneröffneten einen und unten der Druckpuls der eröffneten anderen Carotis wiedergegeben. Die Frequenz beträgt gegen 180. In Abtheilung b ist das inzwischen intravenös injicirte Muscarin in Wirkung getreten. Die Herzthätigkeit ist bei den beiden verzeichneten Pulsen auf ca. 30 in der Minute herabgesetzt. Trotz der ca. 6fachen Verlängerung der Pulsdauer kommt die Vergrösserung des Herzschlagvolumens im Flammenbild ausserordentlich charakteristisch zum Ausdruck. In Abtheilung c hat sich die Frequenz

wieder auf ca. 60 in der Minute gehoben, ist also immer noch um das ca. Dreifache geringer als in Abtheilung a. Einzelne der hier verzeichneten Herzcontractionen sind ebenso gross wie zu Anfang, andere etwas kleiner, und dementsprechend sind die Flammenhöhen unbeschadet der 3fachen Verschiedenheit in der Länge des Pulses theils die gleichen, theils etwas geringere, wie zu Anfang des Versuchs. Die Druckamplitude hingegen bringt, infolge der grosse Eigenschwingungen der Quecksilbersäule begünstigenden Langsamkeit des Pulses, sogar grössere (nicht kleinere) Excursionen als vorher.

Fig. 7 zeigt Variationen in der Geschwindigkeit und Grösse der Herzcontractionen unter dem Einfluss der Erstickung. In der Abtheilung a der Serie ist wiederum oben das Kammerplethysmogramm des Herzens, in der Mitte der Flammenpuls der uneröffneten einen, unten der Druckpuls der eröffneten anderen Carotis verzeichnet. Die Frequenz beträgt 170—180. In der Abtheilung b ist die Frequenz, nachdem durch Abstellen der künstlichen Athmung einige Zeit der Zustand der Erstickung eingewirkt hat, auf ca. 70 in der Minute gesunken. Trotz

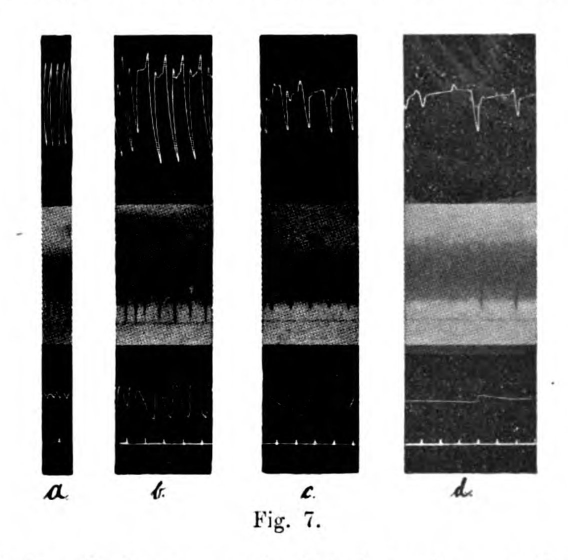


Fig. 7.

der fast dreifachen Verlängerung der Pulsdauer kommt die mässige Vergrösserung des Herzschlagvolumens in entsprechender Erhöhung der Flammenbilder gut zum Ausdruck, während die Druckamplitude des Quecksilbermanometers in Folge Schleuderung übertreibt. Sehr charakteristisch ist die Verkleinerung der Pulsflamme beim dritten Schlag, welcher der um die gleiche Zeit eintretenden Verkleinerung des Herzschlagvolumens gut entspricht. Die Abtheilung c und d der Serie veranschaulichen dann kurz vor dem Erstickungstod einsetzende Herzcontractionen von der Hälfte der ursprünglichen Grösse und einer Frequenz von 60 resp. 30 in der Minute. Die Flammenhöhen sind hier ausserordentlich gering geworden, ja bei der letzten minimalen Herzcontraction in Abtheilung b ist die Pulsflamme nur eben noch wahrnehmbar. Allerdings kommt zu dieser Zeit auch der Druckpuls kaum noch zum Ausdruck. Man sieht hier sehr deutlich an der verminderten Steilheit des absteigenden systolischen Schenkels

der Herzcurve, dass die Systole langsamer geworden ist, dass sie mehr Zeit braucht als zu Anfang des Versuches in Abtheilung a. Hier ist also kurz vor dem Tode, zu einer Zeit, wo Pulse auch an der Carotis nur eben noch nachweisbar sind, in grösserem Maassstab etwas von dem gegeben, worauf v. Kries hingewiesen hat; die Systolendauer variirt deutlich, aber sie variirt auch in extremis noch nicht annähernd in dem Maasse, in dem die schematischen Abbildungen der v. Kries'schen Kritik (Fig. 1 und 2 dieser Arbeit) gehalten sind. Selbst im Todeskampf des Thieres ist die Systole noch eine relativ steil abfallende Linie, und die breite Fläche des Pulses wird durch die Diastole beherrscht. Dementsprechend treten auch die Flammenpulse der Carotis gegenüber den vorhergehenden Abtheilungen der Serie nicht in allzu unverhältnissmässiger Verkleinerung in Erscheinung. Doch darf hier ruhig darauf hingewiesen werden, dass die Flammenhöhen, namentlich diejenigen in Abtheilung d vielleicht eine Spur grösser ausgefallen sein würden, wenn die Systolen ebenso rasch erfolgt wären wie zu Anfang der Serie. Der klinischen Brauchbarkeit unserer Methodik, auf die es uns ganz allein ankommt, thut es aber keinen Abbruch, wenn die Flammenhöhe sub finem vitae zu einer Zeit, wo man an der Carotis überhaupt nur eben noch Pulse nachweisen kann, das Schlagvolumen eine minimale Spur kleiner vermuthen lässt, als es zu jener Zeit de facto ist.

Bisher haben wir die Relationen zwischen dem Verhalten des Flammenpulses der Carotis und des Volumpulses beider Herzkammern bei extremen Tachy- und Bradycardien studirt. Die Fig. 8, 9 und 10 bringen einfache Registrirungen der räumlichen Ausdehnung der Carotis resp. der Anonyma, ohne dass die Curven durch Flammenschreibung differencirt worden wären. Zuoberst ist in dieser Reihe von Bildern wiederum das Kammerplethysmogramm des Herzens in der gewohnten Weise registrirt. In der Mitte ist mit einem der oben beschriebenen Receptoren die reine räumliche Ausdehnung der uneröffneten linken Carotis resp. der Anonyma mit einem Schlayer'schen (15) Volumschreiber verzeichnet, unten findet sich die mit dem Quecksilbermanometer geschriebene Druckcurve der eröffneten rechten Carotis, ganz unten ist die Zeit markirt. In Fig. 8 zeigt sich wiederum bei Vagusreizung, dass die räumliche Ausdehnung der uneröffneten Carotis, auch bei $5^1/_2$ facher Verlängerung der Pulsdauer, der Vergrösserung des Herzschlagvolums zutreffenden Ausdruck verleiht. Zuerst kommen zwei annähernd gleich grosse normale Herzcontractionen und dementsprechende Carotispulse, dann setzt die Vagusreizung mit mehr als fünffach gesteigerter Herzpause ein, es folgt eine fast doppelt so grosse Systole wie vorher und ein entsprechend grosser Carotispuls; dann kommt eine gegen den Anfang etwa doppelt verlängerte Diastole und wiederum eine stark gesteigerte Systole, die beide im Carotispuls gut zum Ausdruck gelangen. Zum Schluss kehrt die Herzthätigkeit allmählich zur Norm zurück.

Fig. 9 bringt oben das Kammerplethysmogramm des Herzens, in der Mitte den mit dem Quecksilbermanometer geschriebenen Blutdruck aus der eröffneten linken Carotis, unten das Diagramm der räumlichen Ausdehnung der uneröffneten Arteria Anonyma. Die Anonyma war zu diesem Zweck

freigelegt und mit einem kurzen Pulsreceptor umgeben worden, wie wir ihn weiter oben für die Carotis beschrieben haben. In dieser Anonymacurve kommen die Schwankungen der Respiration stärker zum Ausdruck als bei den Diagrammen der Carotis, weil die künstlich geathmete Lunge bei ihren rhythmischen Bewegungen den Pulsreceptor in Mitleidenschaft zog. Aus diesem Grunde ist auch die Höhe der einzelnen Pulse vielfach etwas grösser resp. etwas kleiner, als man erwarten sollte, je nachdem die auf- und absteigenden Athemschwankungen sich zu den Pulsen addiren oder von ihnen subtrahiren. Immerhin kommt auch in dieser Curve zum deutlichen Ausdruck, dass bei Variirung der Herzfrequenz durch Vagusreizung um das 3 bis 4fache die pulsatorische Anschwellung der Anonyma der wechselnden Grösse des Schlagvolumens gut entspricht. Namentlich die ganz kleine Systole im Beginn der Vagusreizung kommt im Verhältniss zu der dann nach langer Pause folgenden sehr grossen gut zum Ausdruck.

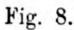



Fig. 8.



Fig. 9.

Hier zeigt sich also, dass die Carotis in der That für unsere Frage der Anonyma gleichwerthig ist. Später wird darauf hinzuweisen sein, dass weiter peripher gelegene Arterien nicht mehr die gleichen Eigenschaften aufweisen, wie nach den Untersuchungen von O. Müller und Weiss zu erwarten war, während v. Kries in Zweifel zieht: „ob zwischen diesen (den Brachialarterien) und der Anonyma hier noch ein grosser Unterschied besteht.“

Fig. 9 zeigt dann auch den Unterschied, welcher zwischen Diagrammen der räumlichen Ausdehnung eines mehrere Centimeter langen Arterienstammes und Druckcurven aus den eröffneten Arterien besteht. Aehnliche, wenn auch nicht so in die Augen springende Unterschiede lassen sich ebenfalls nachweisen, wenn man die von einem circumscripten Punkt der uneröffneten Arterie, unter Gegendruck des Instruments aufgenommenen,



gewöhnlichen Sphygmogramme mit unseren Curven der räumlichen Ausdehnung einer Arterienstrecke von gewisser Länge vergleicht. Am Besten kann man das beim Arbeiten mit dem Frank'schen Spiegelsphygmographen beobachten. Setzt man die diesem Apparat zur Aufnahme der Herztöne beigegebenen gummibespannten Tambours ohne nennenswerthen Gegendruek auf einen oberflächlich verlaufenden Arterienstamm, so erhält man, auch wenn die Gummimembran der Haut vollständig angelegen hat, andere Pulsbilder, als wenn man mit dem Tambour einen gewissen Gegendruck gegen die Wand des pulsirenden Gefässes ausübt. Das ist Tigerstedt (16) ebenso aufgefallen wie uns, und er setzt daher eine gewisse Spannung der Gummikapsel des aufnehmenden Receptors, einen gewissen Gegendruck gegen die Wand des pulsirenden Gefässes als Vorbedingung für die Registrirung guter Druckpulsbilder voraus.

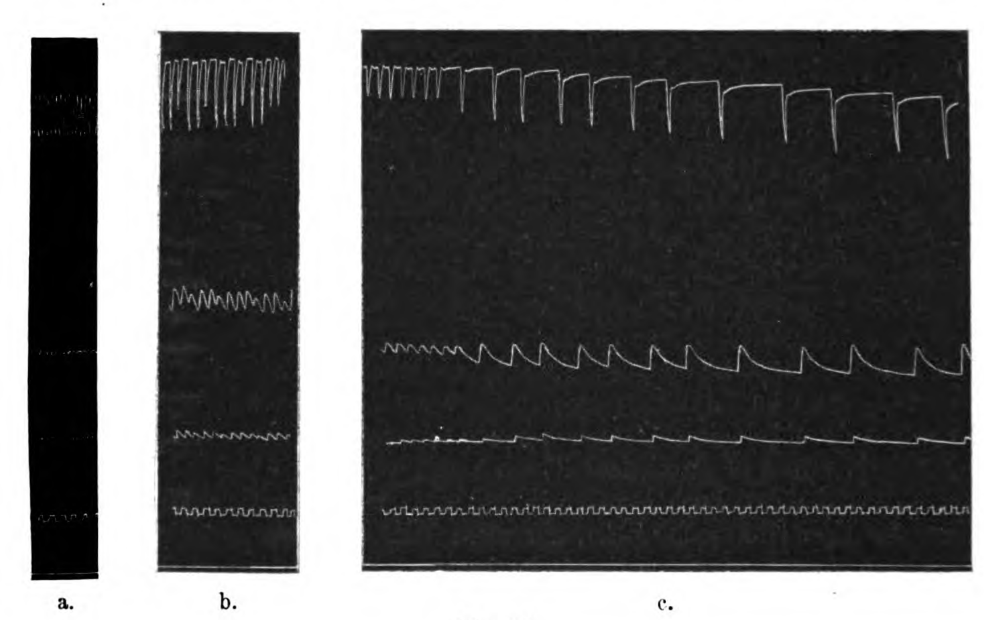
Selbstverständlich wird ja die räumliche Ausdehnung der Arterienwand zu einem Theil durch die Druckschwankungen im Gefässlumen bestimmt, zu einem anderen Theil aber ist sie durch die elastischen Verhältnisse der Arterie bedingt. Uebt man daher bei der Pulsaufnahme einen geeigneten Gegendruck aus, so wird die elastische Spannung der Gefässwand bis zu einem gewissen Grad eliminirt, und man erhält relativ vollkommene Bilder des Druckablaufs. Fehlt der Gegendruck, so tritt das Moment der Anspannung der Gefässwand mehr oder weniger in den Vordergrund, und man erhält eine Curve der räumlichen Ausdehnung eines Arterienstückes von bestimmter Länge. Diese Volumcurven der Arterien selbst dürfen natürlich nicht verwechselt werden mit den Volumcurven, die man im Plethysmographen von einer ganzen Extremität aufnimmt; denn bei diesen letzteren handelt es sich wieder um die räumliche Differenz zwischen arteriellem Zustrom und venösem Abstrom.

Es ist daher auch etwas anderes, wenn man die Volumcurve einer ganzen Extremität differencirt, als wenn man das mit derjenigen eines isolirten Arterienstammes thut. Im ersteren Fall erhält man, wie oben ausgeführt, ein Tachogramm, im zweiten etwas bislang Undefinirtes. Ob solche differencirte Volumcurven der Arterienstämme, wenn man sie auch sicher nicht als Tachogramme im ursprünglichen Sinn bezeichnen darf, nicht schliesslich doch einen Anhaltspunkt für die Schwankungen der Stromgeschwindigkeit im Gefässlumen geben können, scheint uns einstweilen nicht so ganz sicher erwiesen. Doch ist dieser Punkt für uns ohne Bedeutung, da uns lediglich an der Frage des Schlagvolumens gelegen ist, und sich dieses, wie später gezeigt werden wird, durch die Darstellung der Druckamplitude in centralen Arterien, d. h. also durch eine physiologisch bereits sicher gestellte Methodik in befriedigender Weise beobachten lässt.

Fig. 10 bringt dann zum Schluss eine bei Erstickung des Thieres aufgenommene Versuchsserie. Oben ist wiederum das Kammerplethysmogramm verzeichnet, in der Mitte die mit dem Quecksilbermanometer geschriebene Druckcurve der eröffneten linken Carotis, unten die Volumcurve der uneröffneten Anonyma, ganz unten die Zeit. In Abtheilung a verläuft die Herzthätigkeit gegen Ende des Versuches schwach, aber regelmässig, dementsprechend die Pulscurven. In Abtheilung b ist



die Pulslänge etwa dreimal so gross, das Herzschlagvolumen stark wechselnd. Einzelne Schläge sind gerade so gross wie in Abtheilung a, andere wesentlich grösser. Dem entspricht die Volumcurve der Anonyma. Nimmt man den Zirkel zur Hand, so kann man in der Originalcurve genau ausmessen, dass den gleich grossen Herzcontractionen in a und b gleich hohe Anonymapulse entsprechen. In Abtheilung c endlich ist das Schlagvolumen wie die Pulsdauer in jeder beliebigen Weise variirt, und wiederum zeigt sich, dass die Höhe der Anonymapulse durch die Grösse des Herzschlagvolumens, nicht aber durch die Länge der Pulsdauer maassgebend bestimmt ist. Der längste der in dieser Abtheilung c verzeichneten Pulse hat die 15fache Dauer der in Abtheilung a registrirten, trotzdem sieht man schon ohne besondere Ausmessung, dass das mässig



a. b. c.

Fig. 10.

vergrösserte Schlagvolumen dieser langen Pulse in einer Vergrösserung der Volumcurve der Anonyma gegenüber der Abtheilung a des Bildes zum drastischen Ausdruck gelangt. Die Druckcurve des Quecksilbermanometers erfährt bei den langsamen Herzcontractionen wiederum durch Schleuderung eine erhebliche Entstellung. Will man die Amplitude der Druckcurve als Maass des Schlagvolumens verwenden, so darf man, wie später gezeigt werden wird, nicht das entstellende Quecksilbermanometer benutzen, sondern nur ein gut berechnetes elastisches Manometer verwenden.

Die rein empirische Nachprüfung ergiebt mithin, dass v. Kries sich von den thatsächlichen Verhältnissen doch zu weit entfernt, wenn er seine Kritik unserer Methode mit den Worten schliesst: „Aus den nach dem Müller'schen Verfahren erhaltenen Curven kann ein solcher Schluss (auf das Schlagvolumen) niemals gezogen werden". Wenn man diesen Schluss nicht als eine absolut fest umschriebene mathematische Relation



statuirt, sondern sich bewusst bleibt, dass man es dabei mit Näherungswerthen zu thun hat, so kann die Möglichkeit seiner Verwendung zu klinischen Zwecken mittels der von v. Kries herangezogenen Argumente durchaus nicht ausgeschaltet werden. Jedenfalls entfernt sich die v. Kries'sche Deduction mit den sie illustrirenden schematischen Curvenbildern 1 und 2 ungleich mehr vom Boden der Thatsachen als unsere ursprüngliche.

Unsere am lebenden Körper erfolgten Feststellungen können auch in keiner Weise durch die Mittheilungen Bornstein's (17) erschüttert werden, dass bei Versuchen am Kreislaufschema sich ähnliche Resultate ergeben, wie sie v. Kries postulirt. Das Kreislaufschema trifft ebenso wie das Gedankenschema sehr häufig in Folge irrthümlicher Voraussetzungen nicht auf die Verhältnisse des Lebens zu. Auch wir haben Versuche am Kreislaufschema gemacht und konnten dabei feststellen, dass eben alles auf die Geschwindigkeit der Systole ankommt. Lässt man die Contractionen des künstlichen Herzens im Kreislaufschema bei gleichem Schlagvolumen in der doppelten Zeit ablaufen, die sie vorher brauchten, so bekommt man allerdings nur halb so grosse Pulshöhen. Sorgt man aber dafür, dass es im Kreislaufschema so zugeht wie im Leben, dass die Systolendauer nur sehr wenig, die Diastolendauer aber sehr stark variirt, so bekommt man auch im Schema bei 10—15facher Verlängerung der Pulsdauer mit dem gleichen Schlagvolumen ziemlich gleiche Pulshöhen.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass mit zunehmender Beschleunigung oder Verlangsamung der Herzthätigkeit auch die Geschwindigkeit der Herzcontractionen variirt. Die verschiedene Steilheit der nach abwärts gerichteten systolischen Schenkel unserer Kammerplethysmogramme bringt diese Thatsache auch dem oberflächlichen Beobachter zur Anschauung. Es kann mithin weiter nicht zweifelhaft sein, dass die Differentialquotienten, welche in Gestalt der Flammengipfel den verschiedenen Geschwindigkeiten gleich grosser Systolen bei kurzen und langen Pulsen entsprechen, verschiedene Werthe haben müssen. Aber diese Unterschiede sind, wie die Erfahrung lehrt, so geringfügige, dass sie für die practische Brauchbarkeit unserer Methodik nicht entscheidend ins Gewicht fallen. Es liegt uns durchaus fern, behaupten zu wollen, dass zwischen den Gipfelhöhen unserer Pulsflammen oder Volumcurven und den Grössen des Herzschlagvolumens eine ein für alle Mal fest umschriebene, mathematische Relation bestünde. Wir müssen aber mit grossem Nachdruck hervorheben, dass nennenswerthe Aenderungen in der Grösse des centralen Pulses (gleichgültig ob Flammen- oder Volumpuls) stets von gleichsinnigen, wenn auch nicht verhältnissmässig genau gleich grossen Aenderungen des Herzschlagvolumens hervorgerufen werden. Ob die Pulsfrequenz 180 oder 30 in der Minute beträgt, kommt dabei nicht ausschlaggebend in Betracht.

Betrachtet man die v. Kries'schen schematischen Zeichnungen Fig. 1 und 2 und unsere langen Herz- und Gefässpulse in Fig. 10c, so fällt auf, dass nach v. Kries die Systole und Diastole sich in fast gleicher Weise an der Verlängerung resp. Verkürzung des Pulsablaufs betheiligen,



während re vera die Systole nur einen ganz geringen, die Diastole aber den ausschlaggebenden Antheil an der Gestaltung des zeitlichen Verlaufs der Pulscurve hat. Das ist nun auch früher schon bekannt gewesen, und zwar hat besonders Henderson (17) in allerdings outrirter Weise auf diesen Punkt hingewiesen, indem er meinte und an der Hand eines Schemas zur Darstellung brachte, dass die Pulsgrösse ganz allein durch die Grösse der Systole bestimmt werde und daher mit der zeitlichen Dauer des Pulses überhaupt nichts zu thun habe. Das geht sicher zu weit, aber von einem derart bestimmenden Einfluss der zeitlichen Dauer der Herzcontraction auf die Grösse des Pulses, wie ihn v. Kries statuirt, kann noch weniger die Rede sein. Die Wahrheit liegt in der Mitte und zwar in einer Weise, dass der practischen Verwendung der Pulsamplitude centraler Gefässe zur Erkennung gröberer Aenderungen des Herzschlagvolumens kein Hinderniss im Wege liegt. Wie später noch auszuführen sein wird, dürfte man in Zukunft zu diesem Zwecke am besten und einfachsten die Druckamplitude verwenden. Nimmt die nach Frank in richtigen Verhältnissen fortlaufend registrirte Druckamplitude des Subclavia- oder Carotispulses beim Menschen wesentlich zu, so ist auch das Herzschlagvolumen vergrössert, nimmt sie deutlich ab, so ist es verkleinert. Das gilt bei kurzen wie bei langen Pulsen.

Eine andere Frage ist die, ob nicht vasomotorische Einflüsse seitens peripherer Gefässe eine Störung herbeiführen können. Speciell wird zu untersuchen sein, ob bei stark gesteigertem oder stark vermindertem Mitteldruck die gleichen Schlüsse möglich bleiben. Auf diese Frage ist seitens unserer Kritiker noch nicht hinreichend verwiesen; über sie wird in einer weiteren Mittheilung demnächst zu berichten sein.

Literatur.

1. Fr. Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 1.
2. Boris Liwschitz, Diese Zeitschr. 1907.
3. Bruno Fellner, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 84.
4. v. Recklinghausen, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 46 u. 55.

5 u. 6. O. Müller, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 2.

7. O. Frank, Zeitschr. f. Biol. Bd. 45. S. 445 u. Bd. 46. S. 441.
8. O. Müller u. Weiss, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 105.
9. O. Müller u. Veiel, Samml. klin. Vortr. v. Volkmann. No. 606—608 u. No. 630—632.
10. Bornstein, Diese Zeitschr. 1911.
11. Christen, Diese Zeitschr. 1911. Bd. 9. S. 607.
12. v. Kries, Diese Zeitschr. 1911.
13. Tigerstedt u. Johannsen, Skandinav. Archiv f. Physiol. 1889. Bd. 1. S. 330.
14. Jerusalem u. Starling, Journ. of Physiol. 1910. Vol. 40. p. 279.
15. Schlayer, Centralbl. f. Physiol. Bd. 20. No. 8.
16. Tigerstedt, Wiener med. Wochenschr. 1911. S. 39.
17. Bornstein, Congr. f. inn. Med. 1912. Discussionsbem. O. Müller's.
18. Henderson, Amer. journ. of physiol. 1906. Vol. 16. p. 325.



XXX.

Aus der medicinischen Poliklinik zu Tübingen
(Vorstand: Prof. Otfried Müller).

Zur Frage des Herzschlagvolumens.

(Dritte Mittheilung.)

Von

Prof. **Otfried Müller,** Vorstand und Dr. **Theodor Oesterlen,** Assistenten
der Poliklinik.

(Hierzu Tafel XIV—XVII.)

Die beiden ersten, vor Kurzem in dieser Zeitschrift erschienenen Mittheilungen „Zur Frage des Herzschlagvolumens" haben gezeigt, dass die von der Subclavia resp. Carotis aufgenommenen Flammenpulse in ihrer wechselnden Höhe einen zutreffenden ungefähren Maassstab für die Grösse des Herzschlagvolumens ergeben. Die mit dieser Art von Pulsschreibung bei der Anwendung von Bädern und Arzneimitteln erhaltenen Resultate erwiesen sich trotz mannigfacher Anfechtungen de facto als völlig richtig, und die mehrfach versuchte theoretische Kritik zeigte sich ausser Stande, gegen die praktische Verwendbarkeit der Methodik einen durchschlagenden Einwand zu erheben.

Wir möchten nunmehr von uns aus dem seitens der Kritik bisher noch nicht genügend discutirten Bedenken näher treten, ob die Amplitude des centralen Pulses (sei es nun die des Flammen- oder Volumen- oder Druckpulses der Subclavia resp. Carotis) auch bei wesentlich verändertem Caliber der peripher gelegenen Arterien und starker Drucksteigerung oder Drucksenkung in gleicher Weise als ungefähres Maass des Schlagvolumens brauchbar ist, wie bei mittlerer Ruhelage der Vasomotoren und normalen Werthen des Mitteldruckes. In der zweiten Mittheilung hat sich gezeigt, dass Schlagvolumen und Amplitude des centralen Pulses zwar in grossen, für die Praxis hinreichend getreuen Zügen einander entsprechen, sodass man sagen kann, gröbere und deutlich in Erscheinung tretende Aenderungen in der Höhe des Pulses lassen, gleichgültig, ob die Pulsdauer lang oder kurz ist, auf gleichsinnige Aenderung des Herzschlagvolumens schliessen. Es hat sich aber auch weiter ergeben, dass beide Grössen keineswegs in einem fest umschriebenen, mathematischen Verhältnisse zueinander stehen, so dass geringfügige Fehlerquellen in dem von v. Kries (1) bezeichneten Sinne gegeben sind, wenn sie auch nicht annähernd den von ihm postulirten Umfang besitzen. Es wird nun besonders zu untersuchen sein, ob die Combination der geringfügigen Fehler, welche nach v. Kries durch die variirende Pulslänge gegeben sein können, mit gleichsinnig gerichteten Fehlern, die sich bei abnorm gesteigertem oder gesenktem Druck etwa zeigen werden, schwer-



wiegende Einwände gegen die praktische Verwendbarkeit der Amplitude des centralen Pulses zur relativen Bemessung des Herzschlagvolumens zulässt.

Gleichzeitig soll dargelegt werden, welcher fundamentale Unterschied im Verhalten centraler und peripher gelegener Arterien für die Pulsdiagnostik besteht. Es soll auf ganz anderem Wege als dem von O. Müller und Weiss (2) gewählten erwiesen werden, dass die Grösse der Pulsationen an der Subclavia resp. Carotis im Wesentlichen durch die Grösse des Herzschlagvolumens bestimmt ist, während an peripheren Gefässen (Brachialis, Radialis usw.) vasomotorische Einflüsse den ursprünglichen Effect der Herzthätigkeit modificiren, ja sogar in sein Gegentheil verkehren können.

Zum Zweck des Studiums dieser Fragen haben wir uns ähnlicher Versuchsanordnungen bedient, wie sie in den Mittheilungen 1 und 2 „Zur Frage des Herzschlagvolumens" in dieser Zeitschrift beschrieben wurden. Zunächst wurde wiederum nach der in der ersten Mittheilung beschriebenen, von Dr. Otten an der Tübinger Klinik ausgebildeten Art die Kammerplethysmographie des Herzens an narkotisirten, gelegentlich auch curarisirten, künstlich geathmeten Katzen durchgeführt. Gleichzeitig mit dem Kammerplethysmogramm des Herzens wurde mittelst der in der zweiten Mittheilung beschriebenen Receptoren die reine räumliche Ausdehnung der frei gelegten, nicht eröffneten Carotis resp. Anonyma durch einen Schlayer'schen (3) Volumschreiber registrirt.

Weiter wurde das Plethysmogramm der einen Vorderpfote aufgenommen, wobei die unmittelbar unter der Achselhöhle wie für eine Amputation ringförmig eingeschnittene, zuvor rasirte und auf eine kurze Strecke nach abwärts abpräparirte Haut über den Rand der Plethysmographenröhre gezogen und festgebunden war, so dass sich ein wasserdichter Abschluss durch die Bedeckung des Thieres selbst ergab. Das Plethysmographengefäss wurde sodann restlos mit Wasser von 35° C gefüllt und mit dem in gleicher Höhe aufgestellten Volumschreiber in offene Verbindung gebracht. Für Gleichbleiben der Wassertemperatur im Plethysmographengefäss sorgte ein indifferent temperirtes Bad von 34—35° C, das nach der in Mittheilung 1 beschriebenen Weise das ganze Thier bis an die grosse Brustwunde heran umspülte. (Dass der Wasserspiegel dieses Bades ebenso wie bei vielen unserer Badeversuche am Menschen auch bei Variirung der Badetemperatur stets in gleicher Höhe gehalten wurde, um den entstellenden Einfluss veränderter Hydrostatik auf die Plethysmographencurve zu verhindern, sei hier nur nebenbei erwähnt, weil dieser Punkt in einer neueren Arbeit aus dem Zuntz'schen (4) Laboratorium (F. Müller und Hirschfeld) bezüglich eines grossen Theiles unserer früheren Experimente übersehen worden ist. Ebenso sei kurz darauf hingewiesen, dass die Athmung in diesen Versuchen eine künstliche, maschinenmässig stets gleiche war, so dass die Plethysmogramme nicht nach Weber (5) durch Variirung der Athmungscurve beeinflusst worden sein können. Trotzdem ergiebt sich die bemerkenswerthe Thatsache, dass kalte und warme Bäder bei dieser Versuchsanordnung genau den gleichen vasomotorischen Effect in der Körperperipherie zeitigten, wie wir ihn



beim Menschen beschrieben haben, wo die Athmung eine willkürliche und damit variable war. Das zeigt wiederum, dass die Athmung auf die Resultate der Plethysmographie nur dann einen entstellenden Einfluss ausübt, wenn man sie extrem variirt, wie das in den Weber'schen Versuchen geschehen ist. Dass man durch forcirtes Pressen und rasch einander folgende Inspirationen Aenderungen in der Volumcurve einer Extremität hervorrufen kann, die nicht dem Wechsel des Arterienquerschnittes entsprechen, war uns von jeher bekannt. Doch lassen sich solche forcirte Aenderungen der Athmung während der Versuche auch bei Verwendung stark different temperirter Bäder leicht vermeiden, wie die obige Probe aufs Exempel zeigt]. Schliesslich wurde aus der eröffneten zweiten Carotis der Blutdruck mit einem Quecksilbermanometer verzeichnet.

Bezüglich der vorzunehmenden Variationen des peripheren Gefässcalibers und des Blutdrucks sind wir nach folgendem Plan vorgegangen: Wir haben zunächst physikalische wie chemische Mittel angewandt, welche die peripheren Gefässe contrahiren und meist auch den Blutdruck steigern. Dabei haben wir Sorge getragen, dass unter diesen gefässcontrahirenden Einflüssen solche waren, welche das Herzschlagvolumen deutlich sichtbar verkleinerten, wie z. B. kühle Bäder, und andererseits wiederum solche, die es vergrösserten, wie z. B. Adrenalin. Es musste sich alsdann zeigen, ob bei contrahirtem peripheren Gefässsystem und gesteigertem Druck die Vergrösserung des Herzschlagvolumens in der Amplitude des centralen Pulses ebenso deutlich zum Ausdruck kommt wie die Verkleinerung. Auch war hier Gelegenheit zu studiren, ob etwa eine Summation der entstellenden Einflüsse, der Pulsverlangsamung und der Drucksteigerung in dem Maasse in Erscheinung treten könnte, dass in diesem Punkte die praktische Brauchbarkeit unserer Methodik ernstlich gefährdet schien.

Weiter haben wir physikalische wie chemische Mittel benutzt, welche die peripheren Gefässe erweitern und meist auch den Blutdruck senken. Auch hier haben wir wiederum so ausgewählt, dass einige dieser Mittel das Herzschlagvolumen stark verkleinerten, wie z. B. Natrium nitrosum, andere hingegen es ebenso deutlich vergrösserten, wie z. B. warme Bäder. Wiederum musste sich alsdann zeigen, ob bei erweitertem peripherem Gefässsystem die Verkleinerung des Herzschlagvolumens im Bilde der Amplitude des centralen Pulses ebenso deutlich in Erscheinung treten würde, wie die Vergrösserung.

Der Dispositionsplan unserer Untersuchungen entsprach dem nachfolgenden Schema:

I. Contrahirte periphere Gefässe,
   1. verkleinertes Herzschlagvolumen,
   2. vergrössertes Herzschlagvolumen.

II. Dilatirte periphere Gefässe,
   1. vergrössertes Herzschlagvolumen,
   2. verkleinertes Herzschlagvolumen.

Zunächst ein Beispiel zu I 1 des Schemas, d. h. also zu der Constellation: contrahirte periphere Gefässe, verkleinertes Herzschlagvolumen. In Fig. 1 ist oben das Kammerplethysmogramm des Herzens verzeichnet. Die nach aufwärts gerichteten Zacken der Curve entsprechen den Diastolen,



die nach abwärts gerichteten den Systolen. Die unterhalb des Kammerplethysmogramms folgende Linie ist die Volumcurve der linken Vorderpfote. Sodann folgt die mit dem Quecksilbermanometer geschriebene Druckcurve aus der eröffneten linken Carotis. Weiter kommt die Volumencurve der frei gelegten, aber nicht eröffneten Arteria anonyma. Unten ist die Zeit markirt, ganz unten findet sich die Abscisse mit der Reizmarkirung. Das Thier liegt zu Beginn des Versuches im überfliessenden Vollbad von 35° C.; bei dem in der Abscisse verzeichneten senkrechten Strich wird kaltes Wasser zugelassen, so dass sich die Badtemperatur auf ca. 27—28° C. abkühlt. Dabei tritt Folgendes in Erscheinung: Zunächst steigen während der Mischung des Wassers alle Curven vorübergehend etwas an. Das Herzschlagvolumen nimmt sodann in der von O. Müller und Finckh (6) in dieser Zeitschrift dargestellten Weise stark ab. Das Volumen der Pfote sinkt bedeutend, wie früher von uns beim Menschen zur Genüge gezeigt ist. Der Blutdruck sinkt zunächst ebenfalls etwas, um später bei Erreichung kühlerer Temperaturen wieder anzusteigen. Seine Amplitude sinkt entsprechend der Verkleinerung des Herzschlagvolumens in sehr deutlicher Weise. Desgleichen sinkt die Amplitude des Anonymaplethysmogramms, ebenfalls entsprechend der Verminderung des Herzschlagvolumens. In diesem Falle laufen mithin die Volumcurven der centralen und der peripheren Gefässe gleichsinnig. Beide zeigen sinkende Tendenz, da auch das Herzschlagvolumen diese Neigung aufweist. Es wird sich weiterhin ergeben, dass diese Gleichheit im Verhalten centraler und peripherer Arterien nur dann gegeben ist, wenn Herzschlagvolumen und Arteriencaliber sich gleichsinnig ändern.

Aehnliche Verhältnisse, wie sie sich hier beim kalten Bad ergeben, konnten wir in denjenigen Fällen von Chlorbaryumeinwirkung constatiren, in denen sich das Herzschlagvolumen sofort nach Application des Giftes verringerte, während sich die peripheren Gefässe in der üblichen Weise unter starker Drucksteigerung contrahirten. Wir haben sowohl von der Kältewirkung wie von derjenigen des Chlorbaryums eine grössere Anzahl von Versuchsprotokollen zur Verfügung.

Fig. 2 bringt sodann ein Beispiel zu I 2 des Schemas, d. h. also contrahirte periphere Gefässe, vergrössertes Herzschlagvolumen, gesteigerter Druck, unter der Einwirkung einer intravenösen Injection von 3 Tropfen Adrenalinlösung in Kochsalz. Wiederum ist oben das Kammerplethysmogramm des Herzens, darauf nach abwärts folgend das Plethysmogramm der Vorderpfote, sodann der Blutdruck aus der eröffneten linken Carotis und schliesslich das Volumen der frei gelegten, nicht eröffneten Anonyma registrirt. Unten ist die Zeitschreibung und Abscisse vermerkt. Bei dem in Abtheilung a des Bildes verzeichneten senkrechten Strich auf der Abscisse findet die Injection statt. Alsbald beginnt das Herzschlagvolumen beträchtlich zu steigen, das Armplethysmogramm sinkt, der Blutdruck steigt bei wachsender Amplitude, und die Volumamplitude der Anonyma steigt in gleicher Weise wie das Herzschlagvolumen. In Abtheilung b des Bildes sind alle diese Verhältnisse auf der Höhe der Adrenalinwirkung bei einer Blutdrucksteigerung von ca. 40 mm Quecksilber äusserst typisch ausgesprochen.



Hier zeigt sich eine bemerkenswerthe Thatsache: Zwischen centralen und peripheren Arterien, zwischen Anonyma und Armgefässen der gleichen Seite tritt in ihrem volumetrischen Verhalten ein principieller Unterschied hervor. Die Anonyma weist entsprechend dem vergrösserten Herzschlagvolumen eine Steigerung der Volumamplitude auf. Das Volumen der Pfote hingegen nimmt stark ab, und damit werden selbstverständlich auch die Amplituden des Volumpulses geringer. Die Verkleinerung der Volumamplituden des Pfotenpulses kommt zwar in unserer Curve nicht zum Ausdruck, weil infolge der Kleinheit des Gliedes überhaupt keine Pulsationen auftreten. Jeder aber, der plethysmographische Curven kennt, weiss, dass mit starkem Sinken des Plethysmogramms in der Regel eine Verkleinerung der Pulse einhergeht, ebenso wie bei stark steigender Curve eine Vergrösserung derselben einzutreten pflegt.

Hier also ist ein Fall gegeben, wo man irre geführt würde, wenn man aus der Amplitude peripherer Gefässe (auch der Brachialis) Schlüsse auf das Herzschlagvolumen machen wollte, während die Pulshöhe der centralen Gefässe den rechten Weg weist. Nimmt, wie in diesem Fall, die beim einzelnen Herzschlag geförderte Blutmenge zu, so steigt auch die pulsatorische Füllung der centralen Gefässe; diejenige der peripheren Arterien nimmt ab, da deren Caliber auf vasomotorischem Wege beträchtlich verringert worden ist. Die centralen Arterien haben keine nennenswerthe Musculatur und setzen sich zum ganz überwiegenden Theil aus elastischen Elementen zusammen. Demgemäss verhalten sie sich dem Herzschlagvolumen gegenüber passiv. Die peripheren Arterien sind mit einer starken Musculatur ausgestattet, der gegenüber die elastischen Elemente zurücktreten. So sind sie befähigt, unter vasomotorischen Einflüssen die Grösse ihrer Pulsationen unabhängig von der Grösse der Herzcontractionen zu ändern.

Ein weiteres Beispiel zu I 2, d. h. also zu der Combination von Gefässcontraction und Blutdrucksteigerung mit Vergrösserung des Herzschlagvolumens ist in den Verhältnissen bei der Erstickung gegeben. In Fig. 3 ist wiederum oben das Herzschlagvolumen, weiter abwärts das Pfotenvolumen, sodann der Blutdruck und schliesslich das Volumen der Anonyma registrirt. Unten finden sich Zeit und Abscisse. Bei dem auf der Abscisse verzeichneten senkrechten Strich ist die Athmung abgestellt, so dass Erstickung eintritt. Das Herzschlagvolumen wird zunächst kleiner, später aber sehr viel grösser. Die Schlagfolge des Herzens wird äusserst unregelmässig, so dass Pulse vom Mehrfachen der ursprünglichen Länge keine Seltenheit darstellen. Das Pfotenvolumen nimmt in Folge Arteriencontractionen in der Peripherie stark ab; der Blutdruck steigt demgemäss ebenso deutlich an. Die Amplituden des Blutdruckes wie des Anonymavolumens gehen stets parallel dem Herzschlagvolumen: zuerst nehmen sie etwas ab, später steigen sie stark. Dabei erweist sich wiederum auch bei gesteigertem Blutdruck, dass die Vergrösserung der Pulsdauer keine für die Praxis entscheidend ins Gewicht fallende Verkleinerung der Amplitude des centralen Pulses im Verhältniss zum Kammerplethysmogramm mit sich bringt. Auch die Summation von Drucksteigerung und extremer Pulsverlängerung vermag keine Fehler herbeizuführen, welche der

praktischen Verwendbarkeit der Amplitude des centralen Pulses zur relativen Bemessung des Herzschlagvolumens ernstlichen Eintrag thun.

Ausserdem tritt auch in dieser Figur wieder der ausserordentlich charakteristische Unterschied in der räumlichen Ausdehnung centraler und peripherer Arterien hervor, der immer zu beobachten ist, wenn das Gefässcaliber der Peripherie sich in entgegengesetztem Sinne ändert wie das Herzschlagvolumen. Das Plethysmogramm der Anonyma steigt in seiner mittleren Höhenlage und in seiner Amplitude, während dasjenige der zugehörigen Pfote zu gleicher Zeit stark sinkt.

Dass diese Verhältnisse in ganz gleicher Weise nicht nur an der Anonyma, sondern auch an der Carotis gegeben sind, zeigt Fig. 4. In dieser ist oben das Kammerplethysmogramm des Herzens, sodann das Plethysmogramm der linken Vorderpfote, weiter die Druckcurve von der eröffneten linken, endlich die Volumcurve von der uneröffneten rechten Carotis zur Darstellung gebracht. Unten sind Zeit, Abscisse und Reizmarkirung bezeichnet. Bei dem auf der Abscisse verzeichneten senkrechten Strich wird die künstliche Athmung abgedreht, worauf sofort die bis dahin deutlich sichtbaren Athemschwankungen sämmtlicher Curven aufhören. In Bälde beginnt das Herzschlagvolumen kräftig zu steigen, die Volumcurve der Vorderpfote sinkt stark ab; im Gegensatz dazu steigt die Volumcurve der uneröffneten rechten Carotis deutlich an. Ebenso steigen die Amplituden beider Carotisdiagramme, sowohl der Druckcurve vom eröffneten, wie der Volumcurve vom uneröffneten Gefäss. Hier haben wir also den grundsätzlichen Unterschied im Verhalten der Strombahnen peripherer und centraler Gebiete auch zwischen der Carotis und den Armgefässen zur Darstellung gebracht. Concurriren die Einflüsse der Vergrösserung des Herzschlagvolumens und der Contraction peripherer Gefässe und resultirt daraus eine kräftige Blutdrucksteigerung, so sind die Pulse entsprechend der Steigerung des Herzschlagvolumens an den vorwiegend elastischen centralen Arterien noch deutlich vergrössert, an den vorwiegend musculären Arterien dagegen räumlich verkleinert. (Wir begnügen uns mit diesem einen Hinweis auf die Thatsache, dass die Carotis für unsere Betrachtung der Anonyma gleichwerthig ist. Wir haben noch zahlreiche andere Versuchsprotokolle, welche bei den verschiedensten Einwirkungen das Gleiche erweisen. Wenn wir es vorziehen, hier im Allgemeinen Curven von der Anonyma zum Abdruck zu bringen, so geschieht das nur deshalb, weil die ausserordentlich feinen und kleinen Carotisplethysmogramme der Katze sich für den Druck weniger eignen als die gröberen und deutlicheren Diagramme der Anonyma. Beim Menschen mit seinen ungleich grösseren Gefässen sind auch die Carotiscurven so ausgesprochen, dass sie bei der Reproduction ohne weiteres als typische Bilder verwandt werden können.)

Ein drittes, recht extremes Beispiel zum Falle I 2 des Schemas, d. h. zu der Combination: Schlagvolumensteigerung, Gefässcontraction, Blutdrucksteigerung ist in Fig. 5 gegeben. In Abtheilung a der Figur ist wiederum oben das Kammerplethysmogramm des Herzens, sodann das Plethysmogramm der linken Vorderpfote, weiter die mit dem Quecksilbermanometer geschriebene Druckcurve aus der eröffneten linken Carotis, und schliesslich die Volumencurve der freigelegten, aber nicht eröffneten



Anonyma zur Anschauung gebracht. Abtheilung b zeigt dann den weiteren Verlauf der Curve, nachdem durch einige Zeit langsam Chlorbaryumlösung (10proc. 0,5 ccm) intravenös injicirt worden ist. Das Schlagvolumen ist in diesem Falle nach der Chlorbaryumeinwirkung stark vergrössert, der Blutdruck extrem (zeitweise um 110 mm Hg) gesteigert, seine Amplitude hat zugenommen. Das Pfotenplethysmogramm ist sehr stark gesunken. Die Volumcurve der Anonyma steht in ihrem Mittelwerth höher als zu Anfang und hat entsprechend dem vergrösserten Herzschlagvolumen eine deutlich gesteigerte Amplitude. Mit stärkeren, plötzlich einsetzenden Drucksteigerungen, wie sie hier gegeben sind, brauchen wir beim Menschen jedenfalls nicht zu rechnen, d. h. der praktischen Verwendbarkeit der Methodik ist durch den Eintritt starker Gefässcontractionen und Drucksteigerungen keine Einschränkung auferlegt, wenn auch nicht behauptet werden soll, dass bei rascher, hoher Drucksteigerung die Amplitude stets in genau dem gleichen Maasse zunimmt wie das Herzschlagvolumen.

Zuletzt sei in Gestalt der Fig. 6 und 7 noch auf zwei andersartige Beispiele zu I 2, d. h. also zur Combination von Schlagvolumensteigerung, Gefässcontraction und Drucksteigerung hingewiesen. Fig. 6 stellt die Einwirkung von 1 ccm Digalen dar. Die Versuchsanordnung ist die gleiche wie bei den übrigen Figuren. Bei dem auf der Abscisse verzeichneten senkrechten Strich wird das Digalen applicirt. Alsbald steigt das Schlagvolumen, der Puls wird langsamer, die Volumcurve der Pfote sinkt, diejenige der Anonyma steigt, ebenso wie die Druckcurve der Carotis. Trotz der peripheren Gefässcontractionen nehmen die Amplituden beider centralen Gefässe (Volumamplitude der Anonyma und Druckamplitude der Carotis) deutlich zu. In Fig. 7 sind die gleichen Verhältnisse nach intravenöser Injection einer Lösung von Strychninum nitricum (0,1proc. 1 ccm) sichtbar. Das Schlagvolumen ist unter der Wirkung des Mittels gestiegen, die peripheren Strombahnen haben sich contrahirt, die centralen erweitert, der Blutdruck ist beträchtlich gesteigert. Die Amplituden der Druckcurve der Carotis und der Volumcurve der Anonyma sind entsprechend der Schlagvolumensteigerung trotz der bestehenden peripheren Gefässcontraction deutlich vergrössert.

Gehen wir nunmehr zu II 1 des Schemas, d. h. zu der Combination: Schlagvolumensteigerung und Gefässerweiterung über. In Fig. 8 ist oben wiederum das Kammerplethysmogramm des Herzens, sodann die mit dem Hg-Manometer verzeichnete Druckcurve der linken Carotis, weiter das Plethysmogramm der rechten Vorderpfote und endlich dasjenige der freigelegten, nicht eröffneten Arteria anonyma wiedergegeben. Bei dem auf der Abscisse verzeichneten senkrechten Strich wird die Temperatur des mit Ueberlaufvorrichtung versehenen, indifferent temperirten Bades, in welchem das Thier bisher lag, auf 40 ° C. erhöht. Alsbald nimmt unter deutlicher Frequenzsteigerung das Schlagvolumen des Herzens stark zu[1]),

1) Wie es schon Strasburger mittelst der Pulsdruckmessung an der menschlichen Brachialis, später O. Müller mittelst der Pulsflamme an der menschlichen Subclavia und zuletzt O. Müller und Finckh mittelst der Herzplethysmographie bei Katzen gefunden haben.



der Blutdruck steigt in seinem Mittelwerth wie in seiner Amplitude, die Volumcurve der Pfote steigt gleichfalls stark, und ebenso nimmt die Volumcurve der Anonyma bezüglich ihrer mittleren Höhenlage, wie auch ihrer Amplitude zu. Hier ändern sich mithin die Verhältnisse der räumlichen Ausdehnung und der Pulsationen der centralen und peripheren Gefässbahnen in gleichem Sinne, weil, wie oben erwähnt, die Aenderungen der Grösse des Herzschlagvolumens in gleicher Richtung erfolgen.

Während nun bei den stark warmen Bädern der Druck trotz der mässigen Erweiterung der peripheren Strombahn gesteigert ist, lassen sich die Verhältnisse der Ziffer II 1 des Schemas, d. h. also Schlagvolumsteigerung plus Erschlaffung der gesammten Strombahn kurz vor dem Tode auch bei extrem gesenktem Druck gelegentlich beobachten. Fig. 9 bringt eine Serie dieser Art, welche in den letzten Phasen des Versuches unmittelbar vor dem Tode gewonnen ist. Oben in Abtheilung a der Figur das Herzschlagvolumen von annähernd normaler Grösse gegen Ende des Versuchs, sodann die von Abtheilung zu Abtheilung sanft ansteigende Linie der zuletzt völlig reactionslosen Pfotengefässe, weiter der der Nulllinie nahestehende Blutdruck, endlich das Anonymaplethysmogramm. In Abtheilung b c d e kommen dann spontan einsetzende Vergrösserungen wie auch Verkleinerungen des Herzschlagvolumens nnd starke Variationen der Pulsdauer zum Ausdruck. Sieht man die Abtheilungen der Figur näher durch, so gewahrt man, dass die Volumcurve der Anonyma trotz der starken Variation der Schlagfrequenz auch bei einem mittleren Blutdruck von fast 0 mm Hg und völlig reactionslosen Extremitätengefässen ein für practische Verhältnisse durchaus brauchbares Maass für die Grösse des Herzschlagvolumens abgiebt. Sehr charakteristisch ist namentlich der Vergleich zwischen den Abtheilungen c und e. In Abtheilung e wird die sehr langsame und wenig ausgiebige Herzthätigkeit von einem einzelnen grösseren Herzschlag unterbrochen. Vergleicht man dieses vereinzelte grosse Schlagvolumen mit den gleich grossen, einander regelmässig folgenden in Abtheilung c, so zeigt sich, dass die dazu gehörigen Volumamplituden der Anonyma wie die Druckamplituden der Carotis gut übereinstimmen.

Aehnliche Versuchsserien sind bereits in der Arbeit von O. Müller und Forster (7) vom Muscarin und Erstickungstod des Thieres abgebildet. Es sei ausdrücklich bemerkt, dass man aus einzelnen dieser bei hochgradiger Blutdrucksenkung aufgenommenen Curven den Eindruck gewinnt, die Amplituden der centralen Pulse könnten das Herzschlagvolumen vielleicht eher etwas zu gross vermuthen lassen. Der Fehler der Methodik würde also in der Richtung zu suchen sein, dass bei stark gesenktem Druck die Neigung zur Ueberschätzung, bei stark gesteigertem diejenige zur Unterschätzung der Grösse des Herzschlagvolumens besteht. Auch hier wäre wieder Gelegenheit gegeben, den Effect der Combination von Fehlern zu beobachten, die sich etwa aus der von v. Kries angedeuteten Quelle stark variirender Pulslänge und der von uns untersuchten Ursache stark variirenden Gefässcalibers bezw. Mitteldruckes herleiten. Bei hoher Pulsfrequenz sollte nach v. Kries die Neigung zu einer dem Schlagvolumen nicht entsprechenden Vergrösserung der Amplituden be-



stehen. Aehnliches scheint bei stark gesenktem Druck eine Rolle zu spielen. Sehen wir nun die Abtheilungen b, c und d der Fig. 9 näher an, so zeigt sich, dass die spontan sehr stark (bis zum dreifachen und mehr) variirende Frequenz auch bei extrem gesenktem Blutdruck keine so unverhältnissmässigen Entstellungen der Amplituden hervorzurufen vermag, dass damit die practische Brauchbarkeit der Methodik in Frage gestellt wird.

Der Ziffer II 2, d. h. der Combination von Gefässerweiterung, Schlagvolumensverminderung und Drucksenkung entspricht endlich Fig. 10. Oben ist das Herzschlagvolumen, weiter das Plethysmogramm der rechten Vorderpfote, sodann der Blutdruck aus der eröffneten linken Carotis und endlich unten die Volumamplitude der freigelegten, aber nicht eröffneten Arteria anonyma verzeichnet. Bei dem auf der Abscisse vermerkten senkrechten Strich wird Natrium nitrosum (7,5 proc. 0,5 ccm) intravenös injicirt. Alsbald sinkt das Herzschlagvolumen deutlich ab, das Pfotenplethysmogramm steigt ebenso deutlich an, der Blutdruck sinkt in Mittelwerth und Amplitude, und die Volumcurve der Anonyma verhält sich ebenso.

Nach alledem ergiebt sich Folgendes: Untersucht man in der von uns geübten Weise die wechselnde räumliche Ausdehnung der verschiedenen Abschnitte des arteriellen Systems, beginnend am Herzen (mit dem Kammerplethysmographen), weiterschreitend auf centrale Gefässe wie Anonyma oder Carotis (mit dem Arterienplethysmographen), endigend an den zum Stromgebiet der Anonyma gehörigen peripheren Gefässen der Pfote (mit dem Pfotenplethysmographen), so ergiebt sich, dass die Pulsationen im centralen Abschnitt der genannten Strombahn in ihrer Grösse in der Regel denjenigen des Herzens entsprechen, während im peripheren Abschnitt vasomotorische Einflüsse modificirend eingreifen können. Gleichgültig, ob der Blutdruck um mehr als 100 mm Hg gesteigert und das gesammte Gefässystem einschliesslich des Splanchnicusgebietes (wie von der Chlorbaryum- und der Adrenalinwirkung bekannt) stark contrahirt ist, oder ob der Blutdruck zur Nulllinie abgefallen ist und die Gefässe völlig reactionslos geworden sind; in der Regel ändert sich die Volum- (und übrigens auch die Druck-) -Amplitude der centralen Gefässe in der Weise, dass man aus ihr Schlüsse auf gleichsinnige Aenderung des Herzschlagvolumens mit practisch hinreichender Genauigkeit machen kann.

Um Missverständnisse zu vermeiden, möchten wir auch hier wieder ausdrücklich darauf hinweisen, dass keine fest umschriebene, mathematische Relation zwischen den jeweiligen Grössen des Herzschlagvolumens und denjenigen des centralen Pulses besteht. Vorübergehende Entstellungen kommen sicher vor, namentlich bei rasch ansteigendem oder abfallendem Druck. Es zeigt sich aber, dass sogar die Summation der Fehler, welche sich nach v. Kries bei starker Pulsverlangsamung ergeben, und auf die in der zweiten Mittheilung „Zur Frage des Herzschlagvolumens“ hingewiesen ist, mit denjenigen, welche die Drucksteigerung etwa mit sich bringt, wie Fig. 3 zeigt, nicht ohne weiteres im Stande ist, der praktischen Brauchbarkeit der Methode ernsthafte Grenzen zu ziehen. Ebensowenig fällt die Summation der aus Puls-

beschleunigung und Drucksenkung entspringenden Fehler entscheidend ins Gewicht. Das kann man auch beim Menschen jeden Tag sehr einfach nachweisen: Injicirt man Gesunden oder besser noch Herzkranken Digalen oder Strophanthin intravenös, so erhält man gleichzeitig starke Pulsverlangsamung und Drucksteigerung binnen ganz kurzer Zeit. Trotzdem also hier Gelegenheit zur Summation der bedeutendsten Fehlerquellen gegeben ist, kann man sowohl mit der Pulsflamme von der Subclavia (vergl. O. Müller, Verhandlungen des 26. Congresses für innere Medicin, Wiesbaden 1909, Tafel 3) wie mit dem Frank'schen Subclaviasphygmogramm (vergl. Nägele, aus der Tübinger Poliklinik, Centralblatt für Herz- und Gefässkrankheiten, 1911, No. 8, Fig. 8 und 9) sehr deutlich zeigen, wie das Herzschlagvolumen unter dem Einfluss der Digitalis zunimmt.

Die Amplitude des centralen Pulses ist mithin unter den beim Menschen für gewöhnlich in Betracht kommenden Verhältnissen als relatives Maass für das Herzschlagvolumen brauchbar. Aendert sie sich deutlich, so ändert sich auch das Schlagvolumen in gleichem Sinne, wenn auch nicht in genau gleichem Maassstab. Aendert sie sich nur sehr geringfügig, so wird man mit Schlüssen auf gleichsinnige, nur sehr geringfügige Aenderungen des Herzschlagvolumens angesichts der in Betracht kommenden Fehlerquellen vorsichtig sein müssen; doch ist man zugleich darüber orientirt, dass das Herzschlagvolumen jedenfalls keine starken Aenderungen erfahren hat. Ausdrücklich darauf hinweisen möchten wir, dass man die Amplitudenmessung zwecks Schätzung des Herzschlagvolumens nur in kurz dauernden Versuchen (Bäderwirkung, Wirkung injicirter oder inhalirter Arzneimittel) verwenden kann. Der Vergleich über sehr lange Zeiträume ist wegen der Möglichkeit einer Verschiebung der Receptoren misslich. Ein Abnehmen und Wiederansetzen der Receptoren ist völlig unstatthaft.

Ob man nun, wie wir ursprünglich gethan haben, die Flammenamplitude des Subclaviapulses benutzt oder, wie jetzt im Thierversuch geschehen ist, die Volumamplitude des Carotispulses, ist praktisch gleichgültig. In Zukunft dürfte es sich empfehlen, die Druckamplitude der Subclavia oder Carotis nach Frank zu registriren, dann hat man ein physiologisches, klar definirtes, technisch einwandfreies Verfahren, und man braucht sich nur vor Entstellungen durch Verschiebung des Receptors und durch Athemschwankungen zu hüten.

Sehr zu wünschen wäre es, wie auch Strasburger betont hat, dass es gelingen möchte die Druckamplitude der Subclavia oder Carotis beim Menschen zahlenmässig in ähnlicher Weise zu bestimmen, wie wir das an der Brachialis mit dem v. Recklinghausen'schen Tonometer oder der auscultatorischen Druckmessung schon lange thun können. Es wäre dann eine Methodik gegeben, die nicht nur im Laboratorium, sondern auch in der Praxis gestattet, durch fortlaufende Messung nachzuweisen, ob unter dem Einfluss dieses oder jenes Reizes eine stärkere Aenderung des Herzschlagvolumens auftritt.

Zuletzt möchten wir selbst darauf hinweisen, dass wir mit der



Empfehlung der Amplitude des centralen Pulses zur relativen Bemessung des Herzschlagvolumens scheinbar auf das Gleiche zurückkommen, was Strasburger (8) und v. Recklinghausen (9) seinerzeit empfohlen haben, und was von uns (O. Müller) entschieden bekämpft wurde. Bei näherer Betrachtung ist es aber eben doch nicht das Gleiche. Die Arbeiten von O. Müller und Weiss und die vorliegende haben erwiesen, dass zwischen dem Subclavia- resp. Carotispuls einerseits und dem Brachialpuls andererseits bedeutende Unterschiede bestehen. In peripheren Arterien kann, wie gerade diese Arbeit zeigt, der Einfluss des Herzens auf die Pulsgrösse durch vasomotorische Einflüsse in sein Gegentheil verkehrt werden. Daher darf man auch die Amplitude nicht an peripheren Gefässen messen, wenn man sie zur Bewerthung des Herzschlagvolumens benützen will. Wir erkennen Strasburger gern zu, dass er einer der Ersten war, welche die Pulsamplitude zur Messung des Herzschlagvolumens herangezogen haben. Sein ursprünglicher Gedanke wird aber erst praktisch brauchbar, wenn man die Amplitude centraler Gefässe benutzt, bei welcher die noch immer vorhandenen Fehlerquellen offenbar nicht leicht so gross werden, dass das erhaltene Resultat geradezu in sein Gegentheil verkehrt wird.

Als Resultat unserer experimentellen Untersuchungen zur Frage des Herzschlagvolumens möchten wir zum Schluss folgendes präcisiren:

1. Die mit unserer ursprünglichen Methode, der sogenannten centralen Flammentachographie bei der Einwirkung von Bädern und Arzneimitteln erhaltenen Resultate waren völlig richtig, während die gasanalytischen Methoden (Plesch, Schapals und Bornstein) zu unzutreffenden Ergebnissen geführt haben.
2. Die Richtigkeit unserer Resultate ist keinem Zufall zu danken, sondern liegt im Wesen der Amplitudenmessung des centralen Pulses begründet. Zwar ergeben sich sowohl bei variirender Pulsfrequenz wie bei wechselndem Mitteldruck gewisse Fehlerquellen; doch sind diese in der Regel so gering, dass sie selbst bei Summation der ungünstigen Momente die praktische Brauchbarkeit der Methodik kaum je in Frage stellen dürften. Ueber die Richtung, in welcher sich das Herzschlagvolumen ändert, wird man bei einiger Grösse der eintretenden Schwankungen innerhalb der Breite der beim Menschen für gewöhnlich in Betracht kommenden Verhältnisse zutreffend orientirt, und das ist, wie die Untersuchungen bei Einwirkung von Bädern und Arzneimitteln gezeigt haben, von praktischer Bedeutung.
3. Der klinischen Verwendbarkeit der Methodik sind gewisse Grenzen gezogen, indem nur bei unverrückt festsitzenden Receptoren und innerhalb verhältnissmässig kurzer Zeitläufe relative Anhaltspunkte für inzwischen eingetretene, gröbere Veränderungen des Herzschlagvolumens erhalten werden können. Doch giebt es, wie die Erfahrung gelehrt hat, zur Zeit kein klinisches Verfahren, welches ebenso genaue oder gar genauere Aufschlüsse gewährt.

4. Die von uns inaugurirte Methode der sogenannten centralen Flammentachographie wird in Zukunft durch die Schreibung des centralen Pulses nach Frank zu ersetzen sein, bis es möglich ist, die Druckamplitude centraler Gefässe nicht nur nach relativem, sondern auch absolutem Maass darzustellen.

Litteratur.

1. v. Kries, Diese Zeitschr. 1911.
2. O. Müller und Weiss, Deutsches Archiv für klin. Med. 1911. Bd. 105.
3. Schlayer, Centralblatt für Physiol. Bd. 20. No. 8.
4. F. Müller und Hirschfeld, Veröffentlich. der Centralstelle f. Balneologie. H. VI.
5. Weber, Archiv für Anat. u. Physiol. 1911. H. 5, 6.
6. O. Müller und Finckh, Diese Zeitschr. 1912.
7. O. Müller und Forster, Diese Zeitschr. 1912.
8. Strasburger, Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 82. S. 459.
9. v. Recklinghausen, Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. 1906. Bd. 55.

XXXI.

Aus der medicinischen Klinik der Akademie für prakt. Medicin zu Düsseldorf (Prof. A. Hoffmann).

Ueber die Wirkungen von Adrenalin und Pilocarpin am vegetativen Nervensystem gesunder u. kranker Menschen.

Von

G. Sardemann.

Unsere Kenntnisse der Anatomie und Physiologie des animalen Nervensystems, das die Sinnesorgane und alle der Willkür unterworfenen Muskeln versorgt, lassen eine weitgehende Analyse krankhafter Zustände dieses Systems zu. Eine gleich exacte Pathologie sucht man auch über das vegetative Nervensystem zu gewinnen.

In Uebereinstimmung mit den neueren Arbeiten deutscher Autoren fassen wir in der Bezeichnung „vegetatives Nervensystem" das sympathische System und die cranio-bulbär- und sacral-autonomen Fasern, sowie das von Langley mit dem Namen „Enteric-System" belegte Nervengeflecht zusammen.

Die anatomisch-histologische Grundlage des vegetativen Nervensystems ist noch nicht vollständig. In der Physiologie sind die Lücken noch fühlbarer, dennoch sucht der Kliniker schon bestimmte krankhafte Symptome ursächlich mit dem vegetativen Nervensystem in Zusammenhang zu bringen.

Es hat sich physiologisch vielfach gezeigt, dass die sympathischen und autonomen Nerven als Antagonisten innerviren.

Nach Anschauung der Verfasser einer Studie „Die Vagotonie"[1]) sollen entsprechend den überfliessenden Reizen der beiden Componenten des vegetativen Systems auf die gemeinsamen Erfolgsorgane, diese sich in ihrer Function in Form einer Resultante einstellen. Bei Menschen, die dauernd eine starke Reizeinwirkung von Seiten eines Systems auf die Erfolgsorgane haben, ohne dass das Gleichgewicht ganz gestört ist, die, wie die Verfasser sagen, einen hohen Tonus in diesem System besitzen, soll es möglich sein, durch acute Verstärkung dieses Dauerreizes durch chemische Mittel das Gleichgewicht so zu stören, dass die unter gewöhnlichen Umständen nicht markanten Zeichen der Ueberfunction jetzt stark sichtbar werden. Aus der Reactionsstärke der Erfolgsorgane durch die aufgesetzten Reize bestimmter an dem vegetativen Nervensystem electiv wirksamer Mittel ziehen Eppinger und Hess vorerst einmal den Schluss, dass ein hoher Tonus in dem einen oder anderen Gebiet des vegetativen Systems herrscht.



1) Eppinger und Hess, Samml. klin. Abhandlg. über Therap. u. Pathol. d. Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. „Die Vagotonie." 1910. H. 9 u. 10.

Zum Auge giebt der N. oculomotorius präganglionäre, autonome Fasern zum Ganglion ciliare. Von dort ziehen die postganglionären, autonomen Fasern zum ringförmigen Sphincter pupillae. Antagonist ist der vom N. sympathicus versorgte Dilatator iridis. Der Sympathicus giebt präganglionäre Fasern zum Ganglion cervicale super., und von dort ziehen die postganglionären im Plexus caroticus und weiter als Nn. ciliares longi zum Dilatator pupillae. Schaltet Atropin durch seine lähmende Wirkung auf alle autonomen Endapparate die autonomen Reize auf den Sphincter pupillae aus, so erweitert sich die Pupille entsprechend dem Ueberwiegen des sympathischen Tonus. Hier haben wir eine rein antagonistische Wirkung. Schaltet man aber das sympathische Ganglion cervic. super. aus, so kann doch durch psychische Erregung und elektrische Hirnrindenreizung eine Erweiterung der Pupille zu Stande kommen[1]). Da eine sympathische Innervation der Iris wohl nicht mehr möglich ist, wenn der Einwand einer durch die Gefässbahnen gehenden sympathischen Erregung auch beseitigt wird, muss man annehmen, dass Hemmungen von dem centralen autonomen Oculomotoriuscentrum aus auf die autonomen Bahnen diese Wirkung erzeugen. Präganglionäre Sympathicusdurchschneidung und Exstirpation des Ganglion cervic. super. erzeugen einen ganz verschiedenen Effect an der Pupille, und die vielen von einander abweichenden Ansichten betreffs dieses differirenden Verhaltens der Pupillen zeigen, wie verwickelt die Innervationsverhältnisse schon am Auge sind[2]).

In Analogie zu anderen Befunden am vegetativen System nehmen einige Autoren an, dass distincte autonom hemmende und autonom fördernde Bahnen zu den Erfolgsorganen laufen. Biedl[3]) spricht sich dahin aus, dass aller Wahrscheinlichkeit nach die vegetativen Organe einer vierfachen Innervation unterliegen; dass sympathisch fördernde und hemmende und autonom fördernde und hemmende Nerven sie beeinflussen. Wie dem auch sei, wesentlich ist, dass das vegetative System mit seinen Erfolgsorganen keine in sich geschlossene Einheit bildet, sondern von dem Centralnervensystem erheblich in noch unaufgeklärter Weise beeinflusst wird, und dass der Antagonismus, so einfach wie er sich im Effect zeigt, in seiner physiologischen Grundlage recht complicirte Verhältnisse bietet.

Durch Einträufeln von Adrenalin in den Conjunctivalsack des völlig unbeschädigten menschlichen Auges ist keine merkliche Adrenalinmydriasis zu erzeugen. Die minimale Menge Adrenalin, die durch die intacte Hornhaut in das Augeninnere ihren Weg findet, soll aber im Falle eines gesteigerten Tonus im sympathischen System eine Adrenalinmydriasis erzeugen können[4]). Die durch subcutane Adrenalininjection erzeugte Adrenalinämie bei Kaninchen genügt, um sonst wirkungslose Instillationen von Adrenalin eine Dilatation der Pupille hervorrufen zu lassen. (Cords, l. c.) Bekanntlich gehen durch innere Secretion vom Pankreas hemmende Impulse auf die Adrenalin bereitenden Organe des chromaffinen Systems über. Wenn nun durch Functionsstörung des Pankreas die hemmende Wirkung fortfällt, so soll die Ueberfunction des chromaffinen Systems jetzt eine Adrenalinmydriasis durch Einträufeln von Nebennierenextract in den Bindehautsack ermöglichen (Loewi). Nach Anschauung der Verfasser der Studie „Vagotonie“ müsste hier der Tonus des sympathischen Systems so gesteigert sein, dass es nur des Aufsetzens eines kleinen Reizes bedarf, um das Gleichgewicht zwischen

1) Meyer und Gottlieb, Experiment. Pharmakologie. II. Aufl. 1912.
2) Siehe Cords, Die Adrenalinmydriasis und ihre diagnost. Bedeutung. 1911.
3) Biedl, Innere Secretion. 1910.
4) Loewi, Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. 1908. Bd. 59.



autonomem und sympathischem System zu Gunsten der Wirksamkeit des letzteren zu verschieben.

Was ist tonische Innervation und was ist Tonus? Eppinger und Hess sagen: Man muss annehmen, dass „gegen (?) die beiden antagonistisch arbeitenden Systeme ununterbrochen Erregungen ziehen“. Allem Anschein nach sprechen die Verfasser hier von einer Erregung, die die Nervenbahnen benutzt, um auf die Erfolgsorgane auszuströmen. Um beim Beispiel zu bleiben, so befinden sich also, entsprechend der durch die Bahnen der sympathischen und autonomen Nerven auf die Muskelantagonisten Dilatator und Sphincter pupillae zufliessenden Erregung, diese beiden Muskeln im entsprechenden Verkürzungszustande. Eine derartige dauernde Einwirkung von Nervenimpulsen auf glatte Muskelzellen nennt man tonische Innervation. Durch einen hohen Tonus muss demnach ein Nervensystem ausgezeichnet sein, durch das Function reichlich auslösende Energie strömt. Den Angriffspunkt des Adrenalin nehmen Langley und Elliot in „the myoneural-junction“ an, eventuell in einer zwischen Nerv und der sich contrahirenden Muskelfibrille gelegenen Zwischensubstanz. Jedenfalls aber muss er nach vielfacher experimenteller Begründung an den letzten Endausbreitungen der sympathischen Nerven zu suchen sein. Da noch keinerlei Untersuchungen über centrale Beeinflussung der sympathischen Nerven und gleichzeitiger peripherer Adrenalinwirkung vorliegen, kann bei dem peripher sicher angreifenden Nebennierenextract keine Aussage betreff des Tonus im sympathischen Nervensystem gemacht werden.

Pilocarpin ruft an verschiedenen Erfolgsorganen des vegetativen Systems eine gleiche Wirkung hervor, wie der physiologische Reiz der entsprechenden autonomen Fasern. Besonders regt Pilocarpin die Schweiss- und Speichelsecretion an. Bei den Untersuchungen des Anatagonismus zwischen Pilocarpin und Atropin, von Luchsinger[1]) zuerst vorgenommen, wurde es wahrscheinlich, dass das Pilocarpin die Endapparate der Schweissdrüsennerven erregt. Luchsinger fand auch, dass bei Katzen die Schweisssecretion an der Pfote zuweilen an der entnervten Seite stärker war, als an der mit erhaltener Innervation. Die Wirkung von Pilocarpin war also nach Ausschaltung centraler Erregung stärker als bei gleichzeitiger Verbindung der Schweissdrüsen mit dem Centralnervensystem. Für das periphere Angreifen des Pilocarpin spricht auch, dass beim Menschen, wie anderweitig beschrieben, und ich selbst an einzelnen Fällen beobachten konnte, zuerst eine locale Schweissperlbildung an der Stelle der Injection auftritt. Zugleich wirkt Pilocarpin auch auf das Centralnervensystem, und zwar anfänglich erregend, in stärkeren Dosen lähmend auf Gefässnerven und Respirationscentrum (Gottlieb und Meyer, Exp. Pharm.). In der Histologie der Schweissdrüseninnervation kennen wir zur Zeit nur eine sympathische Nervenversorgung. Da diese Drüsen aber gegenüber Adrenalin sich völlig indifferent verhalten, sie von Pilocarpin, das sonst autonome Endapparate angreift, stark erregt werden, so ist eine autonome Nervenverbindung nicht ausgeschlossen. Einen Rückschluss

1) Luchsinger, Pflüger's Archiv. 1876. Bd. 15. S. 482.



aus der Pilocarpinwirkung an den Schweissdrüsen auf das autonome System ist jedenfalls zur Zeit noch verfrüht.

Die Speicheldrüsen erhalten durch den N. glossopharyngeus und die Chorda tympani autonome Fasern, während der Plexus caroticus diese Drüsen mit sympathischen Nerven versorgt. Was den Antagonismus anbelangt, so beeinflusst das sympathische System die Gefässe dieser Organe vasoconstrictorisch, während die autonomen Fasern vasodilatatorisch wirken.

In der Function der Drüsen selbst ist bis jetzt nur insofern ein Antagonismus gefunden worden, als die Erregung derselben entgegengesetzt gerichtete Stromschwankungen hervorrufen soll. Ueber die Speichelproduction weiss man, dass Sympathicusreizung einen spärlichen, zähen Speichel giebt, während die autonom provocirte Salivation reichlich und dünnflüssig ist. Wichtig ist, dass diese Drüsen von dem Centralnervensystem stark beeinflusst werden. Die Brechcentrumserregung giebt zugleich auch Reizung der Speicheldrüsen. Appetitanregung sowie Nausea erzeugen von der Hirnrinde aus ebenso Speichelfluss, wie die sensiblen Reize der Geschmacks- und Geruchsnerven.

Nach Untersuchung von Einthoven[1]), Brodie und Dixon[2]) und anderen versorgt der Vagus die glatte Bronchialmusculatur. Nach Angabe einiger Autoren sollen im Vagus nicht nur constrictorische Fasern für die Bronchialmusculatur verlaufen, sondern auch dilatatorische Nerven. Vorwiegend erzeugt aber eine autonome Vagusreizung Contraction der Bronchialmusculatur. Eine sympathische Nervenversorgung ist bis jetzt noch nicht gefunden. Dixon und Biedl konnten nur vereinzelt bei grossen Dosen von Adrenalin eine Wirkung auf die Bronchialmusculatur in einer vorübergehenden Verengerung der Bronchiolen beobachten. Pal[3]) giebt eine ganze Reihe pharmakologischer Mittel an, die Bronchospasmen, die durch venöse Peptoninjection erzeugt waren, aufzuheben im Stande sind. Nach Angabe von Meyer und Gottlieb sprechen auf Pilocarpin besonders die Bronchialschleimhautdrüsen der Kinder an.

Abweichend von den sonstigen Beobachtungen über den Angriffspunkt des Pilocarpin beim autonomen Nervensystem ist der Befund am Herzen. Die postganglionären Vagusfasern für das Herz trifft man bei Sinusreizung. Untersuchungen von Harnack und H. Meyer[4]) haben gezeigt, dass Pilocarpin wie Nicotin das sogenannte „Zwischenstück“ zwischen prä- und postganglionärer Faser mit grosser Wahrscheinlichkeit also das Ganglion am Herzmuskel selbst angreifen. Und zwar erhielten sie eine Verlangsamung der Herzschläge bis nach völliger Vergiftung des Ganglion wieder eine rasche Schlagfolge eintrat. Diese war dann wieder durch Sinusreizung und Muscarinwirkung bis zum Herzstillstand zu beeinflussen. Es kann also Pilocarpin nicht an den letzten Endausbreitungen

1) Einthoven, Pflüger's Archiv. 1892. Bd. 51. S. 367.

2) Brodie und Dixon, Journal of physiol. 1904. Bd. 30. S. 476.

3) Siehe Pal, Ueber toxische Reactionen der Coronararterien und Bronchien. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Bd. 38. S. 5—7.

4) Harnack und Meyer, Archiv für exper. Pathol. u. Pharmakol. 1880. Bd. 12. S. 366.



der die quergestreiften Herzmuskeln versorgenden autonomen Fasern angreifen. Es wird die ganglionären Zwischenapparate beeinflussen. . Der Accelerans ist der antagonistische Herznerv. Er wird von Adrenalin in seiner Endausbreitung gereizt. Auch die Adrenalinwirkung auf die Herzfunction und den Kreislauf hat ihre Besonderheiten, die einer Beurtheilung über Erscheinung nach Injection von Nebennierenextract besondere Schwierigkeiten macht. Adrenalin erzeugt am Kreislauf vornehmlich durch Gefässcontraction eine Blutdrucksteigerung. Die Contraction betrifft ganz besonders das Splanchnicusgebiet und speciell noch die Nierengefässe, zeigt sich aber auch in der peripheren Anämie. Der hohe Blutdruck ist ferner durch die Erregung des vasomotorischen Hirncentrums bedingt. Ob durch die Hirnanämie secundär hervorgerufen, ist noch nicht entschieden[1]). Nur sehr wenig scheint der kleine Kreislauf durch Adrenalin direct beeinflusst zu werden. Eine geringe Blutdrucksteigerung wurde gefunden. Ebenfalls Gefässcontraction. Bei directer Inspection der Lunge zeigt sich nach Aufträufeln von Nebennierenextract sowie nach intravenöser Injection keine Blässe. Am Herzen wird die Adrenalinwirkung durch die Erregung des Vaguscentrums verschleiert. Aber auch nach Durchtrennung der Vagi soll auf Grund der arteriellen Blutdruckerhöhung, die die Arbeit des linken Ventrikels erheblich vergrössert, eine Verlangsamung der Schlagfolge noch bestehen bleiben (Biedl, Innere Secretion, S. 189). Die Coronararterien werden, wie Langendorff zuerst gesehen hat, im Gegensatz zu den peripheren Gefässen erweitert. Die Acceleranserregung durch Adrenalin äussert sich ganz besonders am atropinisirten Herzen in einer Beschleunigung und Volumvergrösserung der einzelnen Herzschläge. Biedl giebt an, dass die Herzunregelmässigkeiten durch Adrenalin provocirt nach Durchschneidung beiderseitiger Vagi fortfielen.

Was die antagonistische Wirkung des Pilocarpin am peripheren Gefässsystem anbetrifft, so wollen Eppinger und Hess an ausgeschnittenen Streifen von Arterien eine Verlängerung durch Pilocarpin und an Streifen aus Coronargefässen eine Verkürzung constatirt haben.

Von der Versorgung des Magendarmtractus durch das vegetative Nervensystem ist das schon erwähnte automatische, motorische Centrum, von Langley als Enteric-System bezeichnet, hervorzuheben. Es ist dies das Ausbreitungsgebiet des Auerbach'schen Plexus. Der Vagus sendet sowohl zum Auerbach'schen Plexus wie auch direct zur Darmmusculatur seine efferenten Fasern. Besonders bemerkenswert ist, dass Atropin an den Vagusendausbreitungen am Plexus Auerbachii erregend, dagegen an den Endapparaten des Vagus in der Darmmusculatur lähmend wirkt. Wenn demnach Atropin bei Bleikoliken die starke tonische Erregung beruhigt, so muss der hohe Tonus des N. vagus für die krankhaften Zustände der Darmmusculatur verantwortlich gemacht werden. Die Erregung der Darmbewegung durch das Enteric-System und den N. vagus hervorgerufen, kann aufgehoben werden durch starke Erregung des Splanchnicus oder Reizung des sympathischen Endapparates an der Darmmusculatur durch Adrenalin.

1) Biedl und Reiner, Pflüger's Archiv. 1898. Bd. 73.



Ueber die Innervation der verschiedenen Arten der Darmbewegung liegen nur spärliche Beobachtungen vor. Nach Meltzer und Auer sollen die Rollbewegungen, die plötzlich einsetzend den Dünndarminhalt auf grosse Strecken vorwärts befördern, durch Vaguserregung bei gleichzeitiger Schwächung der Sympathicushemmung zu Stande kommen. Endlich will ich noch erwähnen, dass die nervöse Erregung der Musculatur der Harnblase durch den N. pelvicus und die Pilocarpinwirkung Contraction der Harnblase erzeugt, die die Adrenalinwirkung durch den N. hypogastricus aufzuheben im Stande ist.

Da bei den folgenden Untersuchungen anderweitige Aeusserungen des sympathischen und autonomen Systems durch Pilocarpin und Adrenalin nicht beobachtet wurden, lasse ich sie hier unberücksichtigt. Es liegt in der Ausbreitungssphäre des vegetativen Systems, bei der Mannigfaltigkeit der Functionen, die es auslöst, bei der grossen Auswahl pharmakologischer Mittel mit wechselnden Angriffspunkten, ein weites Feld für klinische Beobachtungen vor, wie Eppinger und Hess mit Recht hervorheben. Aus diesen kurzen Mittheilungen geht aber wohl hervor, dass die bis jetzt bekannten, wenig nachgeprüften Erscheinungen der Physiologie des vegetativen Systems den Kliniker wohl darauf hinweisen, wo er Aeusserungen des vegetativen Systems zu suchen hat, ihn aber einstweilen darauf beschränken, mit allen Hilfsmitteln Beobachtungen zu sammeln, ohne schon voreilig Krankheitszustände analysiren zu wollen. Eppinger und Hess geben an, vielfach gefunden zu haben, dass Menschen, die stark auf Pilocarpin ansprechen, auf Adrenalininjection nur eine geringe Reaction zeigen. Sie sagen ferner, dass solche Individuen bei genauerer Untersuchung vielfach Symptome in den verschiedensten Gebieten des vegetativen Systems aufweisen, die man auf eine erhöhte Function der autonom erregten Organe zurückführen könne, und die sie auf einen erhöhten Tonus im autonomen System beziehen. Da sie aber eine physiologische Breite in der Function der Erfolgsorgane annehmen, so sind ihnen die Zeichen einer dauernden erhöhten Function in Uebereinstimmung mit starker Pilocarpinreaction und geringer Adrenalinempfänglichkeit der Ausdruck einer Störung, die sie als „Vagotonie" bezeichnen. Sie bringen in ihrer Studie eine Fülle von Symptomen, die Aeusserungen der Erregung des autonomen oder sympathischen Systems sein können, und zeigen, wie bestimmte Erkrankungen ihren Einfluss auf die Function des vegetativen Systems und seine Erfolgsorgane äussern.

In folgenden 42 Untersuchungen an gesunden Menschen und solchen Individuen, die allgemein nervöse Symptome oder Erscheinungen erhöhter Erregung in autonom und sympathisch innervirten Organen darboten, wurden **Pilocarpin-** und **Adrenalin**-injectionen vorgenommen und das Bild der jeweiligen Reaction in Blutdruck, Puls und Athmung registrirt, sowie die während der Reaction auftretenden sonstigen klinischen Symptome eingetragen.

Was die Versuchsanordnung anbetrifft, so sind die Untersuchungen alle an liegenden Patienten vorgenommen worden, da einerseits der psychische Einfluss auf Kreislauf und Athmung so am besten zurückgehalten wird, andererseits die Wirkung



auf den Blutdruck, der ja, wie von den Velden[1]) zeigt, von den verschiedenen Körperlagen ganz besonders bei nervösen Menschen beeinflusst wird, unter den gleichen Bedingungen bleibt. Methodisch wurde dabei palpatorisch der maximale, oscillatorisch der minimale Blutdruck an dem Tonometer von Recklinghausen, bei Adrenalin in Pausen von 2—3 Minuten, bei Pilocarpin in Pausen von 5 Minuten gemessen; in gleichen Zeitintervallen Puls und Athmung gezählt. Verwendet wurde das frische L-Suprareninum hydrochloricum synthet. (Höchst) in $^1/_{1000}$-Lösung 1 ccm und Pilocarpin in Lösung 0,1 : 10 1 ccm, wenn andere Gaben nicht besonders in den Protokollen bemerkt sind. Ausnahmslos wurden die Injectionen in das Unterhautbindegewebe der Brust gemacht.

Eine Zufuhr von Traubenzucker, um eine Adrenalinglykosurie zu erzielen, wurde unterlassen, da diese nicht fieberkranken Patienten in der Ruhe der Krankenhausbehandlung genug Glykogen aufgespeichert haben, um, wenn das Symptom vorhanden ist, auf Adrenalin auch Zucker auszuscheiden.

Nach klinischen Gesichtspunkten wurden die Fälle in 4 Gruppen zusammengestellt. Ganz gesunde Individuen stehen solchen mit Erkrankungen an den verschiedensten Organsystemen gegenüber; und zwar haben wir hierbei die Auswahl so getroffen, dass wir neben Fälle mit rein organischen Erkrankungen solche gestellt haben, die mit und ohne organische Grundlage eine functionelle nervöse Alteration zeigen; z. B. beim Respirationstractus Bronchialasthma-Emphysem, beim Digestionstractus Magendarmneurose, mit und ohne Lagestörungen.

In der ersten Gruppe haben wir es mit klinisch gesunden Menschen zu thun.

Die zweite Gruppe enthält Fälle mit Erkrankungen des Respirationstractus.

Die dritte Gruppe zeigt cardiovasculäre neurotische Erscheinungen.

Die vierte Gruppe Erkrankungen des Digestionstractus.

Zum Schluss bringen wir noch einzelne typische Krankheitsbilder.

Unter geringer Reaction verstehen wir eine Wirkung der Injection, die sich nur in vereinzelten Symptomen bemerkbar macht. Wir bezeichnen sie mit einem Kreuz (+). Eine mittelstarke Adrenalinreaction zeigt Steigerung der Pulsfrequenz und des Blutdrucks, sowie einzelne Nebensymptome, wie Tremor manus, Anämie (Bezeichnung 2 Kreuze).

Ein mittelstarke Pilocarpinwirkung ist Röthe von Kopf und Hals, Speichelfluss und Schweissperlbildung (Bezeichnung 2 Kreuze).

Eine kräftige Adrenalinreaction äussert sich in schnell auftretenden Symptomen des Circulationssystems, Blutdrucksteigerung, Anämie, Pulsverhalten, Herzklopfen, Thoraxerschütterung, Tremor manus, innere Unruhe, Kopfschmerzen, Glykosurie (Bezeichnung 3 Kreuze).

Eine kräftige Pilocarpinreaction sehen wir im Auftreten von profuser Schweissbildung, reichlicher Salivation, sowie Magendarmsymptomen (Gurren, fühlbare Darmbewegungen, Ructus), eventl. hinzukommende Blutdruckerniedrigung, Pulsveränderung, Athembeschleunigung, Eosinophilie etc. (Bezeichnung 3 Kreuze).

Zur Erläuterung der Tabelle diene folgendes:

1) Coordinationsstörungen des Kreislaufs. Habilitat.-Schrift. Marburg 1907.



Gruppe	Fälle	Allgemein nervöse Symptome	Respirationstractus	Circulationssystem	Digestionstractus	Cerebrospinalsystem	Erscheinungen							
							Haut		Secretionsorgane				Athmungsorgane	
							Adrenalin-Blässe	Pilocarp.-Röte	Pilocarpin-Schweissbildung	Pilocarpin-Speichelfluss	Pilocarpin-Nasensecret.	Pilocarpin-Bronchialsecretion	Adrenalin	Pilocarpin
Gruppe 1	**1.** P. B.	0	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0
	2. B.	0	0	0	0	0	0	0	+	(+)	0	0	+	0
	3. M. M.	0	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0
	4. St.	+	0	0	0	0	+	+	+	++	0	0	+	0
	5. K.	++	0	0	0	0	+	+	+	+	0	0	+	0
Gruppe 2	**6.** L. A.	+	++	0	++	0	0	0	+++	++	0	+	0	+++
	7. N.	0	+	0	0	0	+	+	+	+	0	+	+	+
	8. L. F.	+	+	0	0	0	0	+	+	+	+	0	+	0
	9 H.	0	+	0	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+
	10. V.	+	+	0	0	0	—	+	++	+	0	0	—	0
	11. E. R.	0	(+)	0	0	0	—	+	0	+	+	0	—	0
Gruppe 3	**12.** K. L.	++	0	++	0	+	++	++	++	+	0	0	0	+
	13. J. P.	+	0	++	0	+	++	+	+	+	0	0	+	0
	14. J. R.	(+)	0	+	0	0	0	0	0	++	0	0	0	0
	15. A.	+	0	+	0	(+)	+	+	++	+	0	0	.0	+
Gruppe 4	**16.** J. A.	++	0	0	+	0	+	+	++	++	0	0	+	+
	17. L.	+	0	0	+	0	—	++	++	++	0	0	—	+
	18. B. K.	0	0	0	+	0	0	++	++	++	0	0	0	0
	19. B.	(+)	0	0	+	0	0	0	(+)	++	0	0	0	+
	20. K. D.	0	0	(+)	+	0	0	+	++	(+)	0	0	+	0
	21. Dr.	0	0	+	++	0	—	0	++	++	0	+	—	0
	22. R.	+	0	0	++	++	0	0	0	++	0	0	0	0
	23.	0	0	0	+	0	0	—	—	—	—	—	0	—

In der ersten Gruppe sehen wir in Fall 1 und 2 die Adrenalin- und Pilocarpinreaction an 2 grossen, körperlich gut entwickelten, gesunden Individuen. Fall 1: Der 17jährige P. scheidet 0,3 pCt. Zucker auf Adrenalinreaction hin aus und zeigt auf Pilocarpin eine Vermehrung der eosinophilen Leukocyten von 1,8 pCt. auf 3,5 pCt. Die sonstigen Wirkungen sind nicht erheblich genug, um von einer besonderen Empfänglichkeit für das eine oder andere der beiden Mittel zu sprechen.

Fall 2: Der 30jährige B. zeigt eine geringe Pilocarpinreaction, während die Adrenalinwirkung sich in Athmung, Puls, Blutdruck, Unreinheit der Herztöne, Tremor manus, ausspricht. Aber die Adrenalinreaction ist nicht stürmisch. Es ist eine Reaction, die wir als mittelstark bezeichnen.

Die beiden nächsten Fälle, Fall 3 im Alter von 19 Jahren, Fall 4, 14 Jahre alt, sind wohl körperlich gesunde und arbeitskräftige Individuen, aber von mässig kräftigem Körperbau. In beiden Fällen wurde nicht die volle Adrenalindosis gegeben. Im Fall 3 ist die Wirkung beider Mittel unerheblich. Bei Fall 4, einem Jungen mit sehr labiler Psyche, war sowohl die Adrenalin- wie Pilocarpinreaction mittelstark.

Fall 5 dieser Gruppe war ein gut mittelkräftiger Mann von gesundem Aussehen. Tuberculosophobie trieb ihn in die Klinik. K. war ein ängstlicher Patient mit neurasthenischen Symptomen. Die Adrenalinreaction ist hier sehr viel lebhafter, als in den 4 vorigen Fällen, aber auch die Pilocarpinwirkung ist gut mittelstark.

der Reactionen

Circulationssystem						Digestionstractus		Nerven		Urogenitaltractus		Blutbild		Stärke der Reaction	
Adrenalin-Blutdruck	Pilocarp.-Blutdruck	Adrenalin-Puls	Pilocarp.-Puls	Adrenalin-Herzfunction	Pilocarpin-Herzfunction	Adrenalin	Pilocarpin	Adrenalin-Tremor	Adrenalin-Reflexe	Adrenalin-Zucker	Pilocarp.-Harndrang	Adrenalin	Pilocarpin	Adrenalin	Pilocarpin
0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	0	0	+	+	+
+	0	+	+	++	0	0	0	+	0	0	0	0	0	++	+
+	+	+	+	++	0	0	0	(+)	0	0	0	0	+	+	+
0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++	++	++
+	0	+	+	++	0	0	0	+	0	0	0	0	0	+++	++
0	+	0	++	0	0	0	+++	+	0	0	0	0	0	0	+++!
+	0	+++	0	+	0	0	0	+	0	+	0	0	0	+++	+
+	0	+	+	0	0	0	+	+	0	+	0	0	0	++	++
0	0	+	+	+	0	0	+	+	0	+	0	0	0	+	+
—	0	—	0	—	0	—	0	—	—	—	0	—	0	—	+
—	+	0	+	—	0	—	0	—	—	—	0	—	0	—	+
++	+	++	+	+++	0	0	0	+	+	++	0	—	+	+++	++
+	0	++	+	+	0	0	0	+	+	0	++	0	0	++	+
+	0	++	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	+	++	+
++	0	+	++	++	+	0	+	+	+	0	0	0	+	++	++
+	0	+	+	++	0	0	+	+	+	+	0	0	0	+++	+++
—	+	—	+	—	0	—	+	—	—	—	+	—	0	—	++
+	0	+	+	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	+	++
+	0	+	+	++	0	0	0	+	0	0	0	0	0	++	++
++	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++	+
—	++	—	+	—	0	—	+	—	—	—	+	—	0	—	++
+	+	+	0	0	0	0	(+?)	+	0	0	0	0	0	++	+
+	—	++	—	+	—	0	—	0	—	0	0	—	—	++	—

Diese Gruppe von 5 Fällen im Alter von 14—40 Jahren, die klinisch keine besonderen Organstörungen aufwies, enthält keinen Fall, der eine besondere Ansprechbarkeit auf nur eines der beiden Mittel gezeigt hätte.

In der folgenden Gruppe, mit Erkrankungen des Respirationstractus, zeigt Fall 6 (Patient A.) eine sehr geringe Adrenalinreaction, während die Wirkung der Pilocarpininjection die stärkste hier beobachtete Reaction ist.

A., 48 Jahre alt, ist ein neurasthenischer, mässig kräftiger, anämisch aussehender Patient. Er ist ziemlich starker Raucher. Abusus in Alkohol treibt Patient nicht. Der seit ca. 2 Wochen bestehende Magendarmkatarrh, dessen Ursache A. unbekannt, verschwindet in den ersten Wochen der Krankenhausbehandlung. A. giebt an, häufiger Durchfälle zu haben. Patient leidet an Emphysem und hat zeitweilig asthmatische Beschwerden. Diese Erscheinungen, sowie das plötzliche Zusammenlaufen von Wasser im Munde, dessen Ursprung A. nicht anzugeben vermag, und endlich die starke Peristaltik, die der Magen im Röntgenschirmbild zeigt, deuten auf eine Hyperfunction der autonom innervirten Organe hin. Wir finden in Uebereinstimmung hiermit eine ausserordentlich starke Pilocarpinwirkung.

Fall 7: Der 21 jährige Patient N., gross, schlank, mässig kräftig, leidet an Bronchialasthma. Er bietet keine weiteren Symptome, die auf eine Hyperfunction

autonom innervirter Organe schliessen liessen und auch keine Erscheinungen einer gesteigerten Leistung des chromaffinen Systems. Die Pilocarpinwirkung ist gering, ein asthmatischer Anfall wurde nicht ausgelöst. Aber die Adrenalinreaction fiel besonders kräftig aus.

Fall 8: L. F., gut mittelkräftig, mittelgross, war schon mehrfach wegen Emphysem-Bronchitis in Krankenhausbehandlung. Patient bietet nur geringe neurasthenische Symptome, wie herabgesetzte Conjunctival- und Würgreflexe. Die Adrenalin- wie Pilocarpinreactionen waren nachhaltig und mittelstark.

Fall 9: Patient H., 27 Jahre alt, zeigt eine ähnliche Constitution wie Fall 8. Auch hier lag Emphysem-Bronchitis vor. In beiden Fällen wurde im Urin Zucker nach der Adrenalininjection in geringen Mengen ausgeschieden. War aber in Fall 8 die Adrenalininjection stärker ausgesprochen, so sehen wir in Fall 9 mehr die Pilocarpinwirkung; doch spricht dieser Patient H., der keine nervösen Symptome darbot, auf Adrenalin und Pilocarpin nur mässig an.

In den beiden folgenden Fällen wurde nur die Pilocarpinwirkung untersucht.

Fall 10: Patient V. giebt an, besonders auf Heuschnupfen, Asthmaanfälle zu haben. Ein Anfall durch Reizung der Nasenschleimhaut, sowie auf Pilocarpininjection und Reizung der Nasenschleimhaut war nicht auszulösen. Die Pilocarpinreaction war gering.

Fall 11: R., 33 Jahre alt, gut mittelkräftig, ohne nervöse Erscheinungen, zeigte 10 Tage nach Entfieberung einer typischen, ohne Complicationen verlaufenen Pneumonie eine nur geringe Reaction auf Pilocarpin. Die kurz vor der Krise mehrfach gegebenen Adrenalininjectionen waren nicht besonders wirksam.

Fassen wir die klinischen Bilder und die Ergebnisse der Reactionen dieser Gruppe zusammen, so fällt Fall 6 mit seiner ausgesprochenen Pilocarpinempfänglichkeit aus dem Rahmen der sonst erhaltenen Wirkung auf Pilocarpin heraus. Wir finden in diesem Falle eine aussergewöhnlich starke Erregbarkeit autonom innervirter Organe und eine geringe Empfänglichkeit für das sympathisch-erregende Adrenalin. In den übrigen Bronchialasthma- und Emphysemfällen besteht keine besondere Affinität für Pilocarpin. Fall 7 und 8 sprechen hingegen stark auf Adrenalin an. Im ganzen sind die Reactionen deutlich ausgesprochen.

Die Wirkungen auf Pilocarpin und Adrenalin, die man an Menschen erzielt, die nervöse Erscheinungen von Seiten des Herzens zeigen, sind, wie Eppinger und Hess hervorheben, oft schwer aus einem Princip zu erklären. Die 3. Gruppe setzt sich aus Fällen zusammen, die reichlich allgemein nervöse Erscheinungen, vor allem aber Beschwerden von Seiten des Herzens aufweisen.

Fall 12, der alle Zeichen einer „vagotonischen Disposition" (nach Eppinger und Hess) besass, reagirte wohl lebhaft auf Pilocarpin, stärker war jedoch die Wirkung des Adrenalin. Auch die übrigen 3 kräftig ansprechenden Fälle reagiren eher stärker auf Adrenalin als auf Pilocarpin.

Die 4. Gruppe enthält Fälle mit Magendarmerscheinungen. Fall 16 ist ein sehr nervöser Patient, von Beruf Schneider, er krankt an spastischen Obstipationen. Schon seit Jahren hat Patient unter hartnäckigster Stuhlverstopfung zu leiden. Sowohl die Pilocarpin- wie auch Adrenalinreaction fällt sehr kräftig aus. Stark ist ebenfalls die Pilocarpinwirkung bei dem gleichfalls sehr nervösen Schneider L., Fall 17, der ebenfalls an spastischer Obstipation leidet.

Die 3 nächsten Fälle, Patienten mit Gastroptose, zeigen entsprechend ihrem allgemein nervösen Zustande geringe bis mittelstarke Reaction. Bei Fall 20, Patient D., der neben Gastroptose ein Pendelherz besitzt, ist die Adrenalinwirkung nachdrücklich.



Was die letzten Fälle anbetrifft, so war an Fall 21 am zweiten Tage nach der Einlieferung mit acuter Bleivergiftung die Pilocarpinreaction mittelstark. Patient war 4—5 Wochen als Arbeiter in der Bleikammer einer Bleifabrik beschäftigt gewesen.

Fall 22, ein Tabeskranker mit gastrischen Krisen in Pausen von 6—8 Wochen, giebt an, mit Beginn seiner Erkrankung sehr erregt geworden zu sein. Er zeigt eine deutliche, anhaltende Adrenalinreaction. Die Pilocarpinwirkung auf $^{1}/_{2}$ Spritze war gering, doch trat schon am folgenden Tage nach knapp 4wöchiger Pause eine Magendarmkrise auf, die am zweiten Tage nach der Injection voll ausgesprochen war.

Fall 23, Patient M., 23 Jahre alt, litt an Morbus Addison. Die Section ergab: Tuberculose der Nebennieren. Die Pilocarpininjection unterblieb. Die Adrenalininjection war mittelstark und fiel besonders durch die erhebliche Pulsbeschleunigung auf.

Die markanten Reactionen führen wir hier noch besonders an.

I. Die Adrenalinreactionen: Die Adrenalinreaction auf 0,001 Adrenalin an gesunden Menschen drückt sich nicht in Blutdruck- und Pulscurve aus. Wir sehen dies in Protokoll 1 des Patienten P. B. aus der 1. Gruppe.

Eine typische Form der im Blutdruck sich ausprägenden Adrenalinreaction zeigen besonders instructiv Fall 22 sowie Fall 20.

Der maximale Blutdruck steigt langsam an und nimmt ebenso allmählich wieder ab. Der minimale Blutdruck bleibt fast ganz unbeeinflusst. Der Puls, der anfänglich die Tendenz hatte frequenter zu werden, bleibt bei weiterem Anstieg des Blutdrucks auf 80, wechselt auf der Höhe der Reaction zwischen 76 und 84 und wird erst gegen Ende des Blutdruckabfalls mässig frequenter.

Im Gegensatz zu diesem ruhigen Ablauf einer deutlichen Adrenalinreaction zeichnen sich einige Fälle dadurch aus, dass die Wirkungen der Adrenalininjection rasch und sogleich in voller Stärke auftreten. Besonders fällt dies auf in Fall 7 und 5.

Wir sehen nach 3—7 Minuten schnellen Puls, Athmung und Blutdruck in die Höhe. Der maximale Blutdruck steigt nicht weiter, sondern fällt nach 10 Minuten allmählich wieder ab. Der minimale Blutdruck bleibt auch hier fast unbeeinflusst. Die Athmungsfrequenz, die ihr Maximum später als der Blutdruck erreicht, kehrt mit Ablauf der Reaction zur Norm zurück. Auch hier zeigt sich, wie die Pulsfrequenz erst mit abklingender Reaction sich steigert, um in Zacken gegen Ende wieder zur Norm zurückzukehren.

Nicht immer wird die Pulsfrequenz auf der Höhe der Reaction niedergehalten. Fall 5, ein allgemein neurasthenischer Patient, der auch deutlich auf Pilocarpin anspricht, hat unmittelbar nach der Injection eine starke Pulsbeschleunigung von 80 auf 100. Der Puls behält seine Frequenz auf der Höhe der Reaction und sinkt allmählich mit fallendem Blutdruck wieder herab. Puls, Athmung und maximaler Blutdruck zeigen dasselbe Verhalten. Der minimale Blutdruck sinkt hier bei der vollen Wirkung der Injection. Es öffnet sich also die Amplitude; siehe das Protokoll von Fall 5.

Fall 12, 13 und 14, die Fälle der Gruppe 3, mit cardiovasculärer Neurose, zeigen alle entsprechend der Blutdrucksteigerung einen hoch-



liegenden Puls, ebenso Fall 20. Ganz besonders kommt aber die Pulsfrequenz zum Ausdruck bei der Adrenalinreaction in Fall 23, dem Patienten N., der an Morbus Addison leidet.

Ueber Vermuthungen kommt man vorerst bei der Deutung des differenten Ausfalls der Adrenalinreactionen nicht hinaus. Kommt eine kräftige bis mittelstarke Reaction zu Stande, so finden auch wir in den schnell einsetzenden, rasch ablaufenden und den allmählich zur vollen Wirksamkeit kommenden und nachhaltigen Adrenalinwirkungen die beiden Haupttypen der Adrenalinreaction.

II. Die Pilocarpinreaction: Die Resultate der Blutdruck-, Puls- und Athmungsbeeinflussung durch Pilocarpin sind nicht so übersichtlich wie die Bilder der Adrenalinreaction. Fast in allen Fällen blieben Blutdruck und Athmung so gut wie unbeeinflusst. Die Pulsfrequenz war in allen Pilocarpinreactionen gesteigert, auch bei den gesunden Individuen. In einzelnen Fällen sogar um 20—30 Schläge in der Minute, wie bei Fall 12, 15, 8 und 2. Ein Sinken des maximalen Blutdrucks fanden wir bei Fall 6 und 11. Bei Fall 6, der stärksten Pilocarpinreaction wurde durch Steigen des minimalen Blutdrucks auch die Amplitude kleiner. Bei Fall 11 war die Drüsensecretion ganz unerheblich und es blieb die Amplitude durch Sinken des minimalen Blutdrucks unverändert. Im Fall 22 (acute Bleivergiftung) steigt der minimale und maximale Blutdruck ebenso wie bei Fall 12 und 15; siehe Protokolle von Fall 6 und 21.

Zusammenfassung.

Fassen wir die Ergebnisse dieser Arbeit zusammen, so können wir sagen, dass an Menschen, die allgemein nervöse Erscheinungen oder eine besondere Erregung in einem der vegetativ innervirten Organe darbieten, eine kräftigere Adrenalin- und Pilocarpinreaction zu erzielen ist, als an völlig gesunden Individuen.

Nur in einem Falle, Fall 6 (A.), sahen wir, dass bei den Symptomen sehr gesteigerter, autonom erregter Organfunctionen auch nur die Pilocarpinreaction stark zur Geltung kam. In allen anderen Fällen, die mehr oder weniger Symptome gesteigerter autonomer Organfunction aufwiesen, trat die Adrenalinreaction durchaus nicht hinter der Pilocarpinwirkung zurück. Bei kräftigen und gesunden Menschen fanden wir kaum eine Wirkung von 0,001 Adrenalin und 0,01 Pilocarpin.

Protokolle.

1. P. B., Diener, 17 Jahre. Ist gesund und körperlich gut entwickelt. Grösse 1,76 m, Gewicht 89 kg. Der Puls voll und kräftig, zeigt geringen Irregularis respiratorius.

Adrenalinreaction: Locale Anämie an der Injectionsstelle. Herztöne etwas lauter, bleiben präcis. Blutdruck 150—100, wird nicht beeinflusst. Der Puls schwankt unbedeutend zwischen 72—84. Periphere Anämie fällt nicht auf. In dem unmittelbar nach der Reaction gelassenen Urin geben Heferöhrchen und Polarisationsapparat 0,3 pCt. Zucker an. Weiter wurde kein Zucker ausgeschieden. Die in 24 Stunden gelassene Urinmenge betrug 1300 ccm.



Pilocarpinreaction: Nach 5—7 Minuten vermehrtes Wärmegefühl. Schweissperlbildung nur am Kopf. Geringgradiger Speichelfluss ca. $1^1/_2$ Stunden lang. Die Athmung wird kaum beeinflusst, in der Minute 16—20 Athemzüge. Der Puls steigt von 76 auf 88 Schläge in der Minute. Der Blutdruck bleibt unverändert. Die eosinophilen Leukocyten sind von 1,8 pCt. auf 3,5 pCt. vermehrt.

2. B., Kellner, 30 Jahre. B. ist mittelgross und von normalem Körperbau, B. ist Reservist. Eine geringe Protrusio bulbi fällt auf, Struma fehlt, die Reflexe sind nicht gesteigert. Augenbefund normal.

Adrenalinreaction: Nach 7—10 Minuten tritt ein feinschlägiger Tremor der Hände auf und der Puls steigt von 64 auf 80. Die Athmung vor der Reaction 16—18, wird 20—24 pro Minute. Der Blutdruck 150—76 vor der Injection, steigt auf 172 bis 76. Die Herztöne ändern ihren Charakter, sie waren völlig rein. Der erste Mitralton wird dumpf. Der erste Pulmonalton, anfänglich dumpf, wird deutlich blasend. Der zweite Pulmonalton sowie der zweite Aortenton werden gespalten. Der Urin bleibt frei von Zucker. Die Reaction klingt allmählich ab. Gesammtdauer der Reaction 60—70 Minuten.

Pilocarpinreaction: 10 Minuten nach der Injection vermehrtes Wärmegefühl sowie mässiger Speichelfluss. Geringes Schwitzen an Kopf und Rumpf, keine Schweissperlbildung. Die Athmung wechselt zwischen 16 und 20 Athemzügen in der Minute. Der Blutdruck wird nicht deutlich beeinflusst. Der Puls steigt von 60 auf 76 Schläge in der Minute. Nach 50—60 Minuten klingt die Reaction ab.

3. M. M., Emaillefabrikarbeiter, 19 Jahre. M. ist schwächlich, etwas Habitus phthisicus. Die Untersuchung wurde 3 Wochen nach einer abgelaufenen Polyarthritis rheumatica vorgenommen. Gewichtszunahme in den letzten 2 Wochen von 50 auf 54 kg. M. ist anämisch. Nach Grützner 60 pCt. Hämoglobin. Zahl der Blutkörperchen annähernd normal. Sehnen-, Bauchdecken-, Cremaster-Reflexe lebhaft, Cornealreflex fehlt, der Würgreflex ist lebhaft. Die Pupillen sind über mittelweit und reagiren lebhaft. Irregularis respiratorius mässig ausgeprägt.

Adrenalinreaction: 0,005 Adrenalin! Nach 10 Minuten steigt der Puls von 64—68 auf 80—84. Die Athmung bleibt unbeeinflusst. Der Blutdruck von 138—74 auf 158—74. Am ersten Mitralton entsteht ein blasendes Geräusch. (Auch bei der Polyarthritis rheumatica war dieses Geräusch vorhanden.) Der zweite Pulmonalton ist betont. Geringfügiger Tremor manus. Die Reflexe sind nicht lebhafter. Der Urin bleibt frei von Zucker. Gesammtdauer der allmählich abklingenden Reaction 60 Minuten.

Pilocarpinreaction: Beginnt nach 10 Minuten mit Speichelfluss. Geringes Schwitzen an Kopf und Rumpf. Keine Beeinflussung der Athmung. Der Puls steigt von 64 auf 94. Auch der Blutdruck steigt von 154—94 auf 174—114. Eosinophile Zellen waren vor der Reaction nicht vorhanden, nach der Reaction wurden 2 pCt. gezählt. Gesammtdauer der Reaction ca. 60 Minuten.

4. St., Schüler, 14 Jahre. St. stellt einen etwas femininen Knabentyp dar. Mässig kräftiger Körperbau. Die Tonsillen sind leicht vergrössert. Die Untersuchung wurde 2 Wochen nach einer abgelaufenen Polyarthritis rheumatica vorgenommen. Anämie auch hier vorhanden. Nach Grützner ca. 70 pCt. Hämoglobin. Cornealreflex fehlt. Die Augen haben einen feuchten Glanz, die Lidspalten sind weit. Sehnen- und Hautreflexe sind normal. Würgreflex normal. Die Psyche ist leicht erregbar.

Adrenalinreaction: 0,005 Adrenalin! Nach der Injection zeigt sich schon nach 3—5 Minuten eine periphere Blässe. Der Puls steigt von 76 auf 104, bleibt äqual und regulär. Die Athmung steigt von 20 auf 28. Sie ist oberflächlich. Häufiges Aufseufzen. Der Blutdruck ist auffallend wenig beeinflusst, er bleibt um 160 zu 86. Nach der Reaction unter einem psychischen Affect schnellt er auf 210 zu

144, fällt aber rasch zur Norm zurück. Die Herztöne sind deutlich und bleiben rein. Herzklopfen ist vorhanden, bei Handauflegen Thoraxerschütterung fühlbar. Mittelstarker Tremor manus. Gesammtdauer der Reaction 40 Minuten.

Pilocarpinreaction: Speichelfluss nach 8 Minuten wird mittelstark. Wärmegefühl erheblich: Geringes Schwitzen an Händen und Füssen, keine Schweissperlbildung. Mässige Röthe des Gesichtes. Die Athmung liegt um 24, ist nicht beeinflusst, ebenfalls ist der Blutdruck unbeeinflusst, bleibt 170 zu 80. Der Puls steigt von 72 zu 80 auf 96 zu 88, ist o. B. Patient hat Ructus. Nach dieser Reaction wurden fast 5 pCt. eosinophile Zellen gefunden. Gesammtdauer der Reaction 60 Minuten.

5. K., Maschinenfabrikarbeiter, 41 Jahre. K. ist mittelgross, mässig kräftig. Gewicht 70 kg. K. kam aus Furcht vor Tuberculose in die Klinik. Er ist neurasthenisch. Geringer Tremor manus, lebhafte Sehnenreflexe (vom Periost nicht auslösbar). Pupillen reagiren prompt, sind gut mittelweit, Lidflattern ist vorhanden, Corneal- und Würgreflexe sind herabgesetzt. Der Schlaf ist unruhig. Patient ist ängstlicher Natur. Körperuntersuchung ohne besonderen Befund.

Adrenalinreaction: Nach 4 Minuten schnellen Blutdruck, Puls und Athmung unter deutlicher Blässe des Gesichts stark in die Höhe (s. Curve). Tremor manus ist vorhanden. Die Herztöne waren vor der Reaction rein; während der Reaction weisen der erste Mitralton, der erste Pulmonalton und der erste Aortenton ein blasendes Geräusch auf. Die Herzaction ist erregt. Herzklopfen stark. Die Reaction nimmt allmählich ab. Patient klagte über eine innere Unruhe während der Reaction. Der Urin blieb frei von Zucker. Gesammtdauer 50—60 Minuten.

Pilocarpinreaction: Nach 5 Minuten Speichelfluss und geröthetes Gesicht. Salivation gut mittelstark. Schweissperlbildung deutlich. Athmung unbeeinflusst 20 bis 24. Der Puls steigt von 76 auf 88. Der Blutdruck liegt im Ganzen hoch um 200 zu 110. Gesammtdauer der Reaction rund 60 Minuten.

6. L. A., Eisenfabrikarbeiter, 48 Jahre. Starke Diarrhoen gegen Ende des heissen Sommers 1912 führten den Patienten in die Klinik. A. ist hereditär nicht belastet. Frau und 3 Kinder gesund. Als Kind von 9 Jahren Quetschung der Brust, daraufhin militärfrei. Beschwerden habe er früher nicht gehabt, seit einigen Jahren leidet A. häufig an Athemnoth und Brustschmerzen. Athemexcursion 84—86. Starke Thoracodorsalskoliose rechts. Schmerzhaftigkeit der 3 oberen Rippenknorpelpaare. Zeitweilig Giemen und Schnurren über beiden Lungen. Auswurf dauernd frei von Tuberkelbacillen. Im Schirmbild keine Verdichtungsherde in den Lungen. Patient giebt an, Abusus in Nikotin zu betreiben. Abusus in Alkohol wird negirt, auch von den Verwandten verneint. Die weitere Untersuchung ergiebt noch dauerndes Fehlen von Salzsäure im Magensaft. Vor dem Röntgenschirm sehr starke Peristaltik des in Form und Lage normalen Magens. Herzdämpfung überlagert. Herztöne rein. Puls zu Anfang seines Aufenthaltes in der Klinik klein und weich. Blutbild: Nach Grützner 71 pCt. Hämoglobin; rothe Blutkörperchen 4860000, weisse Blutkörperchen 8100. Die Sehnenreflexe sehr lebhaft, die der unteren Extremität zeitweilig vom Periost auslösbar. Die Wirbelsäule ist völlig druckunempfindlich.

Adrenalinreaction: Nach 10 Minuten Herzklopfen. Die Athmung liegt um 40, der Puls um 68, hat einzelne Spitzen um 80. Blutdruck kaum beeinflusst. Geringer Tremor manus und innere Unruhe. Anämie tritt nicht auf. Gesammtdauer der Reaction 30 Minuten.

Pilocarpinreaction: Nach 4—5 Minuten heftig einsetzender Speichelfluss. Starkes Wärmegefühl (als heisser Schauer vom Patienten beschrieben). Keine Thränensecretion, keine Secretion der Nase. Etwas Reizhusten, kein Auswurf. Die Athmung wird sehr beschleunigt (Patient giebt an, er müsse ordentlich Luft holen, um nicht die Besinnung zu verlieren). Der Puls war vor der Injection um 80, hält sich nach der Injection zwischen 92 und 84, ist vielfach klein und weich. Der Blutdruck 130



zu 80 sinkt, d. h. die Amplitude verkleinert sich auf 116 zu 96. Schwitzen profus am ganzen Körper. Hin und wieder setzt die Transpiration und Salivation plötzlich aus, um dann nach einem kurzen Schüttelfrost und zwei Mal unter Erbrechen erneut einzusetzen. Patient klagt über Wühlen im Leibe, anfänglich auch über Ructus und Sodbrennen. Drang zum Wasserlassen besteht nicht. Eosinophilie tritt nicht auf. Rothe Blutkörperchen 4480000, weisse 4700. Dauer dieser stärksten hier beobachteten Reaction 75 Minuten.

7. N., Kutscher, 21 Jahre. Diagnose: Bronchialasthma, Scabies. N. ist gut mittelgross, ziemlich schlank, mässig kräftig. Die Rippenknorpel sind theilweise druckempfindlich. Athemexcursion 86 zu 93. Nach Coryza und Erkältungen Anfälle von in- und exspiratorischer Dyspnoe. Herzaction langsam und regelmässig, Töne rein. Reflexe normal. Magendarmtractus ohne Befund.

Adrenalinreaction: Nach 5 Minuten tritt Blässe auf und eine Blutdrucksteigerung von 140 zu 74 auf 210 zu 74. Nach kurzem Verweilen des Blutdrucks auf dieser Höhe sinkt er wieder allmählich ab. Die Athmung steigt von 20 auf 28. Der Puls wird anfänglich niedergehalten und steigt erst bei abklingender Reaction von 68 auf 88. Er wird dabei irregulär und inäqual. Die Herztöne sind laut paukend, bleiben aber rein. Die Action ist erregt, die Pulsation des Herzens ist als Thoraxerschütterung fühlbar. Tremor manus ist vorhanden. Eine innere Unruhe wird als Elektrisirtwerden empfunden. Die Reflexe sind nicht gesteigert. Der Urin, 600 ccm unmittelbar nach der Reaction gelassen, enthält 0,3 pCt. Zucker; vorher und nachher blieb der Urin frei von Zucker. Gesammtdauer der Reaction 45 Minuten.

Pilocarpinreaction: Nach 10 Minuten vermehrtes Wärmegefühl und leicht geröthetes Gesicht. Geringe Salivation und Schweissperlbildung am Kopf, mässiges Schwitzen am Körper, mässige Nasensecretion. Ein schon vorher hörbares Giemen und Schnurren wird über beiden Lungen stärker. Die Athmung wird langsam und tief. Der Puls wird wenig beeinflusst, liegt zwischen 76 und 80. Auch auf den Blutdruck wird keine besondere Wirkung ausgeübt. Er bleibt zwischen 150 zu 88. Gesammtdauer der Reaction 40 Minuten.

8. L. F., Photograph, 35 Jahre. Diagnose: Emphysembronchitis. F. ist ein schlanker, blasser, dunkelhaariger Mann, mittelgross, 72 kg schwer. Der Thorax ist tief, die Lungengrenzen stehen beiderseits tief. Athemexcursion 86—93. Ueber beiden Lungen in- und exspiratorische feuchte Rasselgeräusche und Giemen. Herz im Schirmbild ohne Besonderheiten. Puls äqual und regulär, normal gespannt, liegt um 80. Magendarmtractus ohne Besonderheiten. Sehnen- und Hautreflexe sind normal lebhaft. Conjunctival- und Würgreflexe sind herabgesetzt.

Adrenalinreaction: Nach 10 Minuten beginnt die Athmung geräuschloser zu werden. Eine in Blutdruck und Puls allmählich ansteigende Curve, die im Blutdruck ihre höchste Höhe von 168—98 auf 204—94 und im Puls von 76 auf 96 findet, hebt damit an, fällt ebenso allmählich wieder ab und endet nach $1^1/_2$ Stunden. Während der Reaction hörte die Nasensecretion fast ganz auf. Der Hustenreiz verschwand völlig, auch das Giemen und Schnurren sank auf ein Minimum herab. In der Minute 16—20 Athemzüge, statt 18—22. Eine mässige Blässe trat auf der Höhe der Reaction zu Tage. Patient hatte Herzklopfen, Thoraxerschütterung durch die erregte Herzaction war deutlich. Die Herztöne waren dumpf und laut. Die Reflexe waren nicht gesteigert. Tremor manus trat auf. 600 ccm Urin, unmittelbar nach der Reaction gelassen, enthielten 0,3 pCt. Zucker. Weiterhin trat kein Zucker auf. Unter zunehmender Nasensecretion und Geräuschen über den Lungen klang die Reaction ab.

Pilocarpinreaction: Nach 15 Minuten zunehmendes Wärmegefühl. Schweissperlbildung am Kopf und mässiges Schwitzen am Körper. Mittelstarke Nasensecretion. Die Athmung bleibt zwischen 16 und 20. Giemen und Schnurren sowie Hustenreiz werden nicht stärker. Der Blutdruck bleibt unbeeinflusst ca. 180—100. Der Puls,

vor der Injection um 84, steigt auf 96—104. Patient klagt über Sodbrennen, Ructus ist vorhanden. Gesammtdauer der Reaction 60 Minuten.

9. H., Schlosser, 27 Jahre. Diagnose: Emphysembronchitis. H. ist gross und im Allgemeinen gut gebaut. Die Lippen sind cyanotisch, die Hände und Füsse kühl und feucht. Der Thorax ist tief. Athemexcursion 94—100. Die Athmung klingt stridorös. Bei tiefem Inspirium starkes Einziehen der oberen Apertur. Am Hilus beiderseits Giemen, sonst reines Vesiculärathmen. Zu Zeiten auch weiches Giemen und Schnurren über beiden Lungen. Im Schirmbild am Hilus keine Besonderheiten. Das Herz ist klein und zeigt Kugelform. Die Herztöne sind rein. Die Action ist regelmässig. Der Puls ist kräftig und voll. Der Hämoglobingehalt nach Grützner beträgt 98 pCt. Die Zahl der rothen Blutkörper im Cubikmillimeter ist 5200000. Patient hat Trommelschlägelfinger, Weitere Befunde sind nicht zu erheben.

Adrenalinreaction: Nach 15 Minuten treten Tremor manus und Herzklopfen auf. Blutdruck und Athmung bleiben hier unbeeinflusst. Der Puls steigt von 72 auf 88. Die Herztöne werden dumpf, die Accentuation von II A. sowie von II P. nimmt ab, und auf der Höhe der Reaction sind die Herztöne nicht mehr deutlich rein. Im Urin tritt 0,2 pCt. Zucker auf. Gesammtdauer der Reaction 35 Minuten.

Pilocarpinreaction: Speichelfluss nach 16 Minuten. Mässige Röthe an Kopf und Hals. Schweissperlbildung an Kopf und Rumpf vorhanden. Die Athmung liegt um 24 in der Minute, ist dauernd pfeifend, wird aber nicht weiter beeinflusst. Der Blutdruck ca. 170—100 bleibt unverändert. Der Puls, vor der Injection um 72, hält sich während der Reaction um 88—84. Mehrfach tritt Ructus auf, sonst sind bei der Reaction, die 60 Minuten anhält, keine Besonderheiten.

10. V., Hufschmied, 35 Jahre. V. leidet an asthmatischen Anfällen bei Heuschnupfen. Gewicht 62 kg. Der Körper ist normal entwickelt, mässig ernährt. Grösse 1,72 m. Versuche, einen Anfall durch Reizung der Nasenschleimhaut hervorzurufen, misslingen. Der Thorax ist mässig breit, etwas flach. Excursion 85—89. Ueber beiden Lungen Giemen und Schnurren hörbar. In der Minute 24—28 Athemzüge. Das Herz ist ohne Besonderheiten. Die peripheren Arterien sind geschlängelt, aber nicht verhärtet. Hämoglobingehalt nach Grützner 83 pCt. Die Sehnen- und Hautreflexe sind lebhaft, Conjunctival und Würgreflex herabgesetzt.

Adrenalinreaction wurde unterlassen.

Pilocarpinreaction: Nach 7 Minuten beginnt Speichelfluss. Das Gesicht ist geröthet, das Wärmegefühl vermehrt. Mittelstarke Salivation ist vorhanden. Schweissperlbildung tritt nur am Kopfe auf. Die Athmung ist unbeeinflusst und liegt um 26. Auch während der Reaction auf Reizung der Nasenschleimhaut kein asthmatischer Anfall auszulösen. Der Blutdruck 164—98 bleibt fast ohne Schwankungen. Der Puls liegt dauernd hoch. Er steigt von 92 auf 104. Vor der Einspritzung hatte Patient Herzklopfen, nach der Einspritzung sollen sie verschwunden sein. Weitere Erscheinungen traten nicht zu Tage. Die Gesammtdauer der Reaction betrug 45 Minuten.

11. E. R., Maurer, 41 Jahre. Diagnose: Abgelaufene Pneumonie ohne Complication. Patient hatte vor 2 Wochen am 7. Tage die Krisis einer rechtsseitigen Pneumonia crouposa. Er ist knapp mittelgross, von normalem Körperbau. Zeichen eines stärkeren Alkoholabusus fehlen. Besonderheiten ergiebt die Körperuntersuchung nicht.

Pilocarpinreaction: Nach 20 Minuten vermehrtes Wärmegefühl und Röthe des Gesichtes. Geringe Nasensecretion und Speichelfluss. Keine Schweissperlbildung. Die Athmung bleibt um 20. Der Blutdruck 160—96 sinkt auf 146—78, während des Fiebers der Pneumonie war der Blutdruck um 150—100 und 135—90. Der Puls steigt von 68 auf 84, bleibt regulär und äqual. Weitere Erscheinungen traten nicht auf. Gesammtdauer der Reaction 40 Minuten.

12. K. L., Kupferdreher, 20 Jahre. Diagnose: Cor nervosum. Traumatische Hysterie. L. ist ein grosser, körperlich gut entwickelter, in seinen Bewegungen un-



gelenker Mensch. Vor ca. 4 Monaten Traumaeinwirkung in die linke Seite. Kein objectiver Befund. Hypersensibilität in der Herzgegend. Anästhesie an entsprechender Stelle rechts (rechte Mammillargegend). Bei den Visiten oft starkes Erythema fugax. Hände und Füsse meist feucht und kalt. Auf der Röntgenplatte Lunge und Rippenkorb völlig ohne Besonderheiten. Cor normal in Form und Lage. Die Herztöne sind rein, die Action ist sehr erregt. Der Puls ist sehr labil. Starker Irregularis respiratorius. Die Pulszahl anfänglich ständig um 110, ging in 4 Wochen auf 80 herab, auch die obere Blutdruckgrenze sank von 190 auf 170. Klagen über Herzklopfen, Schwindel und Mattigkeit sowie häufige Congestionen nach dem Kopf. Der Appetit wechselt. Stuhl oft angehalten. Die Sehnenreflexe sind sehr lebhaft, die Patellarreflexe vom Periost auslösbar. Auch die Hautreflexe sind sehr lebhaft. Tremor manus besteht. Die Augen haben einen feuchten Glanz. Die Pupillen sind weit. Starkes Lidflattern bei leichtem Lidschluss. Corneal- und Würgreflexe sind herabgesetzt. Die Psyche ist leicht erregbar. Der Schlaf ist schlecht.

Adrenalinreaction: Nach 4 Minuten steigt der Puls von 88 auf 120 und weiter auf 140, erst ganz allmählich sinkt er wieder auf 100 herab. Patient hat starkes Herzklopfen. Die Thoraxerschütterung ist sichtbar und fühlbar. Der Irregularis respiratorius schwindet. Der schon vor der Injection wechselnde Blutdruck steigt während der Reaction weiter von 190—90 auf 234—86. Die Herztöne werden dumpf paukend und sind nicht sicher rein zu hören. Deutliche Blässe während der Reaction fällt auf. Die Athmung wird kaum merklich beeinflusst. Die Sehnenreflexe werden noch lebhafter, als sie an sich schon sind, Clonus tritt jedoch nicht auf. Tremor manus vorhanden. Der Urin, unmittelbar nach der Reaction gelassen, enthält 0,5 pCt. Zucker (400 ccm). Gesammtdauer der Reaction 40 Minuten.

Pilocarpinreaction: Nach 5 Minuten Salivation. Röthe von Gesicht und Hals deutlich. Kräftiges Schwitzen am ganzen Körper. Die Athmung vor und während der Reaction zwischen 20 und 24, sinkt mit abnehmender Reaction auf 16 herab. Herzklopfen schwand auf die Injection hin. Der Puls steigt von 96 continuirlich auf 134 und sinkt langsam mit abklingender Reaction auf 92 herab. Der Blutdruck, anfänglich 210—106, bleibt vorerst so und steigt später auf 230—130, auf dieser Höhe hält er sich bis zum Ablauf der Reaction. Im Blutbild, das früher frei von eosinophilen Zellen war, treten nach der Reaction 4 pCt. eosinophile Zellen auf. Die Gesammtdauer der Reaction betrug 40 Minuten.

13. J. P., Bahnarbeiter, 32 Jahre. Diagnose: Posttraumatische cardiovasculäre Neurose. 1910 Unfall. Als beim Tragen eines Eisenträgers der Vordermann den Träger fallen liess, erhielt Patient eine starke Erschütterung des Brustkorbes. Rente bezieht P. nicht. Ein objectiver Befund an Herz, Brustkorb und Lungen ist nicht zu erheben. Patient klagt über zeitweiliges Herzklopfen, häufiges Zittern, grosse Müdigkeit, schlechten Schlaf, unregelmässigen Stuhlgang (Durchfälle). Die weitere Untersuchung ergiebt: Dermographie ersten Grades. Die Hände sind kühl und feucht. Beiderseits Leistenbruchpforten. Auch Plattfussanlage vorhanden. Der Puls ist klein und sehr labil, oft Tachycardie, 140 Schläge in der Minute und mehr. Sehr lebhafte Sehnenreflexe, kein Clonus. Die Patellarreflexe sind aber vom Periost auslösbar. Die Hautreflexe sind lebhaft. Tremor manus besteht. Corneal- und Würgreflex sind herabgesetzt. Die Pupillen sind weit, reagieren prompt. Die Psyche ist leicht erregbar. P. ist 1,67 m gross, das Körpergewicht beträgt 56 kg.

Adrenalinreaction: Schon nach 3 Minuten tritt unter deutlicher Blässe des Gesichtes eine Steigerung des Pulses von 88 auf 104 und weiter bis 120 auf. Der Blutdruck erhebt sich von 190—100 auf 234—106 und fällt allmählich wieder ab. Die Thoraxerschütterung ist kräftig. Patient fühlt starkes Herzklopfen, zuweilen hat er das Gefühl von Wogen in der Herzgegend. Die Herztöne sind dumpf, die Action ist erregt. P. hat Kopfschmerzen, die mit Nachlassen der Reaction schwinden. Die



Reflexe sind sehr lebhaft geworden, aber nicht abnorm auslösbar. Tremor manus ist verstärkt. Dermographie ersten Grades tritt für kurze Zeit in die Erscheinung. Die Athmung, vor der Injection 18—22, wird während der Reaction 14—12. Die Gesammtdauer der Reaction betrug 40 Minuten.

Pilocarpinreaction: Nach 5 Minuten tritt Salivation auf, das Gesicht röthet sich. Schweissperlbildung nur am Kopf. Der Körper wird nur mässig feucht. Der Speichelfluss ist aber anhaltend. Geringes Thränen der Augen. Nasensecretion nicht vermehrt. Die Athmung bleibt unvermehrt. Der Puls vor der Reaction um 76 und 80 tanzt nach der Injection zwischen 76 und 88. Geringer Irregularis respiratorius wird deutlich. Patient bekommt starken Drang zum Uriniren. Im Blutbild treten auf die Einspritzung hin 2,2 pCt. eosinophile Zellen auf. Die Gesammtdauer der Reaction beträgt ca. 45 Minuten.

14. J. R., Canalarbeiter, 20 Jahre. Diagnose: Cardiovasculäre Neurose. R. führt sein Leiden auf eine 1909 gehabte Benzinexplosion zurück. Patient ist gut mittelgross, mässig kräftig. Die Haut ist blass, die Hände sind feucht und kühl. Im Schirmbild sind Brustkorb und Lunge ohne Befund. Das Herz ist relativ klein zur Körpergrösse. Die Herzaction ist erregt. Klagen über Herzklopfen. Der Puls steigt nach geringen Anstrengungen von 72 auf 132 (Treppensteigen 2 mal 20 Stufen). Der Hämoglobingehalt nach Grützner 75 pCt. Die Sehnenreflexe sind lebhaft, aber nicht abnorm auslösbar. Tremor manus besteht. Corneal- und Würgreflex sind vorhanden. Magendarmtractus ohne Besonderheiten. Der Schlaf ist schlecht, die Psyche leicht erregbar.

Adrenalinreaction: 10 Minuten nach der Injection steigt der Puls von ca. 72 auf 110, fällt wieder auf 84 und tanzt um 96. Gleichzeitig tritt starkes Herzklopfen auf. Spitzenstoss kräftig fühlbar. Der Blutdruck, vor der Reaction 168—68, steigt allmählich auf 216—80 und fällt nach ca. 10 Minuten langsam wieder auf 164—64 ab. Die Herztöne bleiben rein, die Schlagfolge ist aber irregulär und inäqual. Die Athmung um 16 ist nicht beeinflusst. Die Reflexe sind lebhaft wie vor der Injection. Der Urin bleibt frei von Zucker. Gesammtdauer der Reaction 40 Minuten.

Pilocarpinreaction: Nach 10 Minuten tritt eine mittelstarke Salivation auf. Ein Schwitzen fehlt ganz. Nur die Füsse werden leicht feucht. Vermehrtes Wärmegefühl fehlt ebenfalls. Die Athmung bleibt zwischen 12 und 16, wird etwas unregelmässig in der Tiefe. Der Puls, vor der Injection um 76, schwankt während der Reaction zwischen 76 und 88, liegt meist um 84. Der Blutdruck 180—76 bleibt nach der Injection 174—78. Die lebhaften Reflexe sowie der Tremor manus bleiben unverändert. Im Blut finden sich nach der Reaction 4,6 pCt. eosinophile Zellen. Gesammtdauer der Reaction rund 40 Minuten.

15. A., Schlosser, 24 Jahre. Diagnose: Allgemeine Neurasthenie, Cor nervosum. Trigeminusneuralgie. A. ist gracil gebaut, mässig kräftig. Vor einem Jahr kam Patient von seiner Dienstzeit zurück, die er in der Marine ableistete, und theilweise in Deutsch-Ost-Afrika, wo er angeblich einen Malariaanfall durchmachte, zubrachte. A. klagte über häufige Kopfschmerzen. Die Supra- und Infraorbitaldruckpunkte waren schmerzhaft. Die Herzaction war erregt, die Töne rein. Patient hatte häufig Herzklopfen. Der Puls war äqual und regulär. Die Blutuntersuchung ergab keine Besonderheiten. Die Reflexe (Haut- und Sehnenreflexe) sind normal lebhaft. A. leidet häufig an Durchfällen. Im Allgemeinen sieht Patient gesund aus.

Adrenalinreaction: 8 Minuten nach der Injection steigt der Puls von 60 auf 88. Das Gesicht wird deutlich blass. Der Blutdruck steigt allmählich von 160—64 auf 200—84. Die Herztöne werden nicht mehr deutlich rein gehört. Auf der Höhe der Reaction treten Extrasystolen auf und werden mit abnehmender Reaction seltener. Herzaction ist deutlich fühlbar. Patient hat starkes Herzklopfen. Die Reflexe sind



sehr lebhaft, aber nicht abnorm auslösbar. Im Urin tritt kein Zucker auf. Athmung ohne Befund. Tremor manus vorhanden. Gesammtdauer der Reaction 60 Minuten.

Pilocarpinreaction: Nach 7 Minuten Speichelfluss, kräftige Röthe von Kopf und Hals. Starkes Schwitzen tritt auf. Die Athmung steigt von 16—20 auf 20—24. Der Puls vor der Injection 56—64 steigt unmittelbar nachher auf 76 und weiter auf 88 und fällt wieder allmählich ab auf 76. Ein Irregularis respiratorius wird während der Reaction sehr ausgeprägt. Gurren und Kollern im Leibe wird als unangenehm empfunden. Darmbewegungen sind hörbar und fühlbar. Pat. hat das Gefühl von Fieber und klagt über Kopfschmerzen. War in dem Ausstrichpräparat vor der Injection kein eosinophiles Blutkörperchen nachzuweisen, traten nach der Reaction 5,6 pCt. eosinophile Zellen auf. Die Gesammtdauer der Reaction betrug rund 60 Minuten.

16. J. A., Damenschneider, 33 Jahre. Diagnose: Spastische Obstipation. Pat. ist ein sehr gracil gebauter, unterernährt aussehender Mann. Der Gesichtsausdruck ist ängstlich. Pat. ist blass. Hämoglobingehalt 76 pCt. nach Grützner. Der Herzbefund ist normal. Der Puls schwankt zwischen 56 und 84, ist äqual und regulär. Pat. klagt über Appetitlosigkeit, Nausea, Wühlen im Leibe, Sodbrennen und giebt an, zuweilen Erbrechen zu haben. Im Schirmbild hat der Magen ausgesprochene Stierhornform. Die Peristaltik ist sehr lebhaft. Probefrühstück giebt meist 40 freie Salzsäure. Die Zunge ist stets feucht und gut geröthet. Der Stuhl ist stark angehalten, meist schafkothartig und mit Schleim umhüllt. Sanguis war nie nachzuweisen. Sehnen- und Hautreflexe sind lebhaft. Tremor manus zuweilen. Die Pupillen sind gut mittelweit. Die Augen haben feuchten Glanz. Der Conjunctivalreflex fehlt. Lidflattern ist stark.

Adrenalinreaction: 10 bis 12 Minuten nach der Injection fühlt Pat. Herzklopfen. Der Puls steigt von 64 auf 80 und weiter auf 84 und erreicht nach Absinken des Blutdrucks seine grösste Höhe in 92, sinkt dann zur Norm herab. Der Blutdruck 160—90 steigt allmählich auf 200—90, sinkt langsam wieder auf 160—76 zurück. Pat. hat starkes Herzklopfen. Thoraxerschütterung deutlich fühlbar. Starkes Schlagen der Carotiden am Halse. Die Herztöne waren vor der Reaction rein. Nach der Injection weist der 1. Mitralton ein systolisches Geräusch auf, auch der 1. Pulmonalton hat ein blasendes Geräusch, der 2. Aortenton ist nicht deutlich hörbar. Tremor manus ist vorhanden. Pat. klagt über inneres Unruhegefühl und Trockenheit im Halse. Die Athmung vor der Reaction zwischen 16 und 20 wird 20—24. Stärkere Blässe zu Anfang der Reaction ist deutlich. Gesammtdauer der Reaction 60 Minuten. Im Urin unmittelbar nach der Reaction 0,2 pCt. Zucker.

Pilocarpinreaction: Nach 10 Minuten reichliche Salivation. Das Gesicht ist stark geröthet. Schweissperlbildung am Kopf. Mittelstarkes Schwitzen tritt am Rumpfe auf. Die Athmung 16—20 wird 20—24. Der Puls 68 und 72 steigt auf 80 und fällt in Zacken zwischen 68 und 80 wieder zur Norm 72 herab. Der Blutdruck 164—94 hält sich während der Reaction um 174—100. Mehrmals tritt Ructus auf, Darmbewegungen sind hörbar und fühlbar. Die Gesammtdauer der Reaction rund 60 Minuten.

17. L., Schneider, 33 Jahre. Diagnose: Magendarmneurose. Pat. ist ein kleiner schlanker, schwächlich aussehender Mann. Der Thorax ist schmal und lang, der untere Rand des Brustkorbes ist hutkrämpenförmig aufgebogen. Die Lungen sind ohne Befund. Die Athemexcursion ist 78—84. Das Herz ist normal in Lage und Form, die Töne sind leise und rein. Hämoglobingehalt 75 pCt. nach Grützner. Pat. hat häufiges Zusammenlaufen von Wasser im Munde. Die Magenuntersuchung gab wechselnde Werthe an freier Salzsäure. Im Schirmbild zeigte sich ein hängender Magen, die Peristaltik war normal. Der Stuhl war stark eingedickt und schleimumhüllt. Pat. ist wählerisch und sehr vorsichtig im Essen. Sehnen- und Hautreflexe sind normal. Auch Conjunctival- und Würgreflex sind vorhanden. Pat. ist grüblerisch und hat einen ängstlichen Gesichtsausdruck. Zu erwähnen wäre noch eine Dermographie ersten Grades. Pat. ist 1,62 m gross. Sein Körpergewicht ist 54 kg.



Pilocarpinreaction: Nach 10 Minuten tritt reichliche Salivation und bald profuser Schweissausbruch ein. Gesicht und Hals sind kräftig geröthet. Die Athmung geht von 16—20 auf 20—24. Der Puls steigt von 76 auf 92 und fällt so langsam ab, wie er aufstieg. Der Blutdruck 135—80 fällt nach der Injection auf 125—80 und steigt mit ablaufender Reaction auf 145—80. Pat. hat das Gefühl ziehender Schmerzen im Oberbauche, Darmgeräusche sind fühlbar und hörbar. Drang zum Uriniren ist vorhanden. Gesammtdauer der Reaction rund 45 Minuten.

18. B. K., Cassirer, 40 Jahre. Diagnose: Gastroptose. Pat. ist ein schlanker, hagerer Mann mit ängstlichem Gesichtsausdruck. Pat. klagt über Stiche im Leibe, lästige Darmbewegungen, Flatulenz, häufige Stuhlverstopfung und launigen Appetit. Die Untersuchung ergiebt: Langer, flacher Thorax, gut mobil. Schlaffe Bauchdecken, schlecht ausgebildete Bauchpresse. Unterhautbindegewebe fettarm. Haut etwas anämisch. Anlage zu Pes planus. Hände und Füsse feucht und kalt. Die Lungen sind ohne Besonderheiten. Das Herz ist im Schirmbild normal in Form, Lage und Grösse. Der Puls ist mittelvoll ohne Besonderheiten. Mehrmaliges Probefrühstück ergiebt rund 20 freie HCl und 40 Gesammtacidität. Vor dem Röntgenschirm zeigt sich ein langer hängender schlaffer Magen. Auf Massage tritt Contraction des Pylorus ein. Die Zunge ist häufig belegt. Die Reflexe sind völlig normal.

Adrenalinreaction: Erst 30 Minuten nach der Injection tritt Herzklopfen als erstes Zeichen der Reaction auf. Nach $^3/_4$ Stunden steigt der Blutdruck von 160—96 auf 190—98. Er hält sich dann um 180—76 und geht nach 30 Minuten auf 166—88 zurück. Der Puls steigt mit dem Blutdruck von 68 auf 84, bleibt während der Hauptreaction um 60 und steigt erst gegen Ende auf 80 wieder an. Die Athmung um 22 bleibt unbeeinflusst. Ein geringer Tremor manus tritt auf. Gesamtdauer der Reaction 80 Minuten.

Pilocarpinreaction: Nach 9 Minuten beginnt eine mittelkräftige Salivation. Der Puls steigt gleichzeitig von 64 auf 88 und hält sich um 80. Das Gesicht ist stark geröthet. Am ganzen Körper anhaltendes Schwitzen (deutliche Schweissperlbildung). Zuweilen tritt Ructus auf. Weitere Symptome traten nicht auf. Gesammtdauer der Reaction 50 Minuten.

19. B., Güterbodenarbeiter, 40 Jahre. Diagnose: Gastroptose und Ektasie. Pat. ist mager, mittelgross, etwas blass und hat einen ängstlichen Gesichtsausdruck. Der Thorax ist mässig flach. Die Athemexcursion 81—86. Im Schirmbild ist der Magen gross, schlaff, hängend, reicht fast handbreit unter Nabelhöhe herab. Die Bauchdecken sind auch hier schlaff. Die Peristaltik bei Massage der Magengegend ist gering. Magen-Darmtractus sonst ohne Besonderheiten. Die Sehnen- und Hautreflexe sind lebhaft. Conjunctival- und Würgreflex sind herabgesetzt. Geringer Tremor manus. Pat. ist geistig etwas zurückgeblieben.

Adrenalinreaction: Nach 12 Minuten tritt eine allmähliche Steigerung des Blutdrucks ein, von 148—84 auf 190—86, allmählich ist auch das Absinken. Der Puls wird während der Reaction unten gehalten und steigt erst gegen Ende der Reaction von 72 auf 88. Pat. hat starkes Herzklopfen. Die Erschütterung ist fühlbar. Die Herztöne, vor der Reaction deutlich rein, werden dumpf, bis an der Herzspitze ein deutliches, systolisch hörbares Geräusch auftritt, das mit Sinken des Blutdruckes verschwindet. Die Athmung steigt erst gegen Ende von 20 auf 24—28. Der Tremor manus wird stärker, die Reflexe sind unverändert. Die Gesammtdauer dieser verzögerten Reaction betrug 70 Minuten.

Pilocarpinreaction: Nach 5 Minuten beginnt eine mittelstarke Salivation. Das Schwitzen ist sehr gering (nach Angabe des Pat. ist es auch bei anstrengender Arbeit selten, dass er ins Schwitzen geräth). Die Athmung fällt mit Beginn der Reaction auf 20 und wird gegen Ende der Reaction 16—12. Der Puls vor der Reaction um 80 bleibt vorerst so, um gegen Ende auf 88—93 zu steigen und wieder zur Norm



zu sinken. Der Blutdruck bleibt fast unverändert 170—100. Magen-Darmerscheinungen traten nicht auf. Gesammtdauer der Reaction 60 Minuten.

20. K. D., Güterbodenarbeiter, 27 Jahre. Diagnose: Pendelherz und Gastroptose. Pat. ist schlank, mittelgross, mässig kräftig. Haut und Drüsen sind ohne Besonderheiten. Das Fettpolster ist gering, die Musculatur mittelkräftig. Der Thorax ist lang, schmal, epigastrische Winkel spitz. Athemexcursion 78—87. Die Lungengrenzen sind normal. Die Lungen ohne Besonderheiten. Das Herz zeigt Pendelherzform. Das Circulationssystem ist sonst ohne Besonderheiten. Die Magenuntersuchung ergiebt 10 freie HCl und 30 Gesammtacidität. Im Schirmbild zeigt sich ein langer hängender Magen mit geringer Peristaltik. Das Nervensystem ist ohne Besonderheiten. Corneal- und Rachenreflex sind gering.

Adrenalinreaction: 3 Minuten nach der Injection steigen Puls und Blutdruck unter Herzklopfen an, ersterer von 80 auf 88 und weiter auf 92, letzterer von 164—96 auf 202—94 und fällt wieder ab in Etappen auf 145—75. Herzklopfen und Thoraxerschütterung ist vorhanden. An der Herzspitze sind die Töne dumpf, der 2. Aortenton ist klappend. Die Athmung vor der Reaction 16 bleibt während der Reaction 20. Der Urin bleibt frei von Zucker. Gesammtdauer der Reaction 30 Minuten.

Pilocarpinreaction: Nach 7—10 Minuten steigt der Puls von 80 auf 96, fällt wieder und bleibt auf 88 bis zum Ablauf der Reaction. Der Blutdruck hält sich um 150—88. Bei stärkerer Röthe von Kopf und Hals mittelstarkes Schwitzen. Der Speichelfluss ist gering. Die Athmung zwischen 14 und 16 bleibt unbeeinflusst. Dauer der Reaction 45 Minuten.

21. D. R., Bleifabrikarbeiter (in der Bleikammer), 23 Jahre. Diagnose: acute Bleivergiftung. Die Untersuchung ergiebt starken Bleisaum an den Zähnen. Der ganze Körper, zumal die Füsse, sind mit einer zum Theil groben Bleistaubkruste bedeckt. Pat. ist blass, klagt über Leibschmerzen und Erbrechen. Die Darmbewegungen sind hörbar und fühlbar. Seit 3 Tagen völlige Stuhlverhaltung. Der Puls ist gespannt, aber äqual und regulär. Im Blut findet man vielfach punctirte, kernhaltige rothe Blutkörperchen. Erscheinungen von Seiten des Nervensystems traten nicht auf.

Pilocarpinreaction: Nach 10 Minuten tritt Wärmegefühl und Schweissperlbildung auf. Der Speichelfluss ist mittelstark. Ein geringer Husten, den Pat. hatte, wird lockerer. Die Athmung bleibt unverändert um 20. Der Puls vor der Reaction um 52 wird während der Reaction 80 und hält sich auf dieser Höhe. Der Blutdruck 214—108 steigt weiter während der Reaction auf 240—130 und fällt auf 218—120 zurück. Das Wühlen im Leibe wird 25 Minuten lang stärker. Pat. liegt aber völlig ruhig in ausgestreckter Haltung. Die Leibschmerzen sind nach seinen Angaben nicht merklich gesteigert. Häufig hat Pat. Ructus. Er gähnt auffallend viel. Pat. hat Drang zum Uriniren. Das Centralnervensystem bleibt unbeeinflusst. Gesammtdauer der Reaction 50 Minuten.

Atropinreaction: Nach 10 Minuten wird der Puls schnell frequent, er steigt von 60 auf 130. Während des Anstieges des Pulses hat Pat. vermehrt Leibschmerzen. Auf der Höhe der Reaction verlieren sie sich fast ganz und treten gegen Ende wieder auf. Auch die Darmgeräusche sowie Gähnen treten gegen Ende der Reaction vermehrt auf. Die Athmung bleibt unbeeinflusst. Der Puls hält sich um 116 und 108 und sinkt schnell wieder zur alten Höhe ab. Der Blutdruck vor der Reaction 220—114 fällt auf 200—140 ab und bleibt bis Ende der Reaction 204—134.

22. R., Polizist, 46 Jahre. Diagnose: Tabes mit Magen-Darmkrisen. In Pausen von 6 bis 8 Wochen treten die typischen Krisen auf. Pat. ist mittelgross, blass und hat einen leidenden Gesichtsausdruck.

Adrenalinreaction: Nach 14 Minuten steigt der Blutdruck von 154—88 allmählich an und sinkt ebenso langsam wieder ab. Der Puls bleibt zwischen 76 und



80. Die Herzaction ist wohl erregt, die Töne bleiben aber rein. Pat. fühlt deutlich Herzklopfen. Eine stärkere Pulsation ist nicht fühlbar. Tremor manus ist vorhanden. Der Urin bleibt frei von Zucker.

Pilocarpinreaction: 0,005 Pilocarpin. Nach 4—6 Minuten Salivation. Kein Schwitzen. Die Athmung bleibt unbeeinflusst. Der Blutdruck 160—104 steigt auf 170—112. Der Puls bleibt unverändert. Vor dem Röntgenschirm zeigt sich keine Steigerung der Peristaltik des Magens. Kein Ructus, keine Darmbewegungen. Gesammtdauer der Reaction 40 Minuten. Nach 2 Tagen trat eine erneute Magenkrise auf, obwohl erst vor $1^1/_2$ Woche die letzte stattgefunden hatte.

23. N., Former in der Eisengiesserei, 19 Jahre. Diagnose: Morbus Addison. Wie die 2 Wochen nach der Untersuchung stattgehabte Obduction erwies, war Nebennierentuberculose die Ursache.

Adrenalinreaction: Der Puls steigt nach 4 Minuten schnell auf 112—132 von 76 vor der Reaction. Der Blutdruck steigt allmählich von 146—78 auf 170—70 und fällt ebenso langsam auf 144—76 herab, während der Puls sich zwischen 100 und 132 bewegend auf 108 zurücksinkt, wiederum bei abklingender Reaction auf 132 steigt und endlich auf 100 sich hält. Die Athmung hält sich unverändert um 18. Der Urin bleibt frei von Zucker. Die Herztöne sind während der Reaction nicht deutlich rein. Die Action wurde erregt, Thoraxerschütterung war mässig stark. Pat. hatte Herzklopfen, deutlich war eine Pulsation der Carotiden vorhanden. Gesammtdauer der Reaction 40—60 Minuten.



XXXII.

Aus der II. med. Klinik der Königl. Charité.

Beiträge zur Kaliausscheidung unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Von

Dr. **Ernst Blumenfeldt.**

Die häufige Retention von Kochsalz bei Nephritiden ist eine jetzt allbekannte Thatsache. Sie hat praktisch zur Einführung der kochsalzarmen Diät, in fernerer Hinsicht aber auch zu dem Versuch geführt, statt der Natriumsalze Kaliumsalze (Kaliumacetat) zu geben, theils weil z. B. Kaliumacetat sehr ähnlich wie Chlornatrium schmeckt, theils um dem Salzhunger des Organismus einigermaassen zu genügen, theils aber auch vor Allem aus dem Grunde, weil durch die Versuche Bunge's (sowohl in der Eprouvette wie an Bunge selbst) gezeigt worden war, dass jedes Kalisalz mit Kochsalz zusammengebracht 4 Salze bildet, nämlich 2 Kalium- und 2 Natriumsalze. So entsteht z. B. aus dem Kaliumphosphat bei Zusammenbringen mit Kochsalz ausser den beiden ursprünglichen Salzen noch Natriumphosphat und Kaliumchlorid. Wenn daher Kaliumphosphat mit der Nahrung ins Blut gelangt, so wird es sich mit dem Plasma des Blutes umsetzen und das dabei gebildete Natriumphosphat und Kaliumchlorid müsste als überschüssig durch die Nieren ausgeschieden werden, damit die normale Zusammensetzung des Blutes erhalten bleibe. Es müsste demnach, so fährt Bunge fort, dem Blute durch Aufnahme von Kaliumphosphat Natrium und Chlor entzogen werden, und dieser Verlust könnte nur durch Wiederaufnahme von Kochsalz gedeckt werden.

Und man hat auch in der That bei Darreichung von Kaliumsalzen eine gesteigerte Diurese und eine Abnahme des Hydrops corporis in vielen Fällen beobachtet. Es fragt sich nur, ob nicht vielleicht statt der Kochsalzretention eine Kaliretention eintritt, was nicht gleichgültig für den Organismus ist, da die Kalisalze zwar nicht, wie Landois, Horbaczewski, Claude Bernard u. A. gezeigt haben, eine Urämie hervorrufen, dafür aber in grösseren Mengen ein Blut- und Herzgift darstellen. Schon Traube hat im Jahre 1864 darauf hingewiesen, dass geringe Mengen von salpetersaurem Kali auf den Kreislauf eine nicht unerhebliche Wirkung zeigen, dass sie ähnlich wie Digitalis den Blutdruck steigern unter Abnahme der Pulsfrequenz. Ebenso hat Guttmann durch Versuche am Frosch gezeigt, dass alle Kalisalze subcutan injicirt, intensive Gifte darstellen,



während sie in den Magen gebracht nach neueren Forschern im Allgemeinen weniger giftig sind.

Um nun die Frage zu beantworten, ob in der That bei Herz- und Nierenkrankheiten das Kalium retinirt wird oder nicht, untersuchte ich zuerst vor Allem, wie sich der Kaliumstoffwechsel beim normalen Menschen vollzieht beim Hinzufügen von Kalium zu der gewöhnlichen Kost. Darauf stellte ich Versuche bei Herz- und Nierenkranken an, um festzustellen, ob das Kali prompt ausgeschieden wird ober ob dazu längere Zeit nothwendig ist bezw. ob es vom Körper retinirt wird. Ich bediente mich hierbei folgender Methode:

Eine aliquote Menge des Urins wurde auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand im Trockenschrank bei 105 Grad getrocknet bis zur Gewichtsconstanz. Dann wurde das ganze Product nach Abderhalden[1]) in 2 Etappen verascht. Zuerst wurde es langsam und vorsichtig mit kleiner Flamme zur Kohle verascht, bis es nicht mehr rauchte; dabei trat meist starkes Aufblähen ein. Alsdann wurde die Kohle mit einem Achatpistill in der Platinschale zerrieben, mit heissem Wasser ausgelaugt und durch ein aschefreies Filter filtrirt. Dann wurde die verbleibende Kohle mit Filter unter weiterem starken Erhitzen vollständig verascht, nachdem vorher Kohle und Filter im Trockenschrank völlig getrocknet worden war. Nachdem die zweite Etappe der Veraschung nun vollendet war, wurde die Asche mit wässriger Salzsäure unter Erwärmung aufgenommen und filtrirt.

Das salzsaure und wässrige Filtrat der Asche wurde nun zur Bestimmung des Kaliums unter leichtem Erwärmen mit Chlorbarium versetzt, bis kein Niederschlag mehr entstand, Barytwasser bis zur stark alkalischen Reaction hinzugefügt und das Ganze über Nacht stehen gelassen. Alsdann wurde es filtrirt, der Niederschlag gut ausgewaschen, ein aliquoter Theil des Filtrats zur Trockene eingedampft und schwach geglüht (zur Entfernung der Ammonsalze). Der Rückstand in wenig Wasser gelöst, ungelöstes abfiltrirt, wieder mit Wasser nachgewaschen, das Filtrat zur Trockene eingedampft, geglüht und gewogen. Der Rückstand wiederum mit etwas Wasser übergossen, 10 ccm 18 proc. Ueberchlorsäure (Merck) vom specifischen Gewicht 1,12 hinzugefügt, gut durchgerührt und eingedampft, bis dichte weisse Nebel aufstiegen und der Rückstand fast staubtrocken war, mit 10 ccm 97 proc. Alkohol mit 0,2 proc. Ueberchlorsäure versetzt, gut durchgerührt, die event. sich bildenden Krystalle gut zerkleinert und einige Zeit stehen gelassen. Darauf auf einem Gooch-Tiegel gesammelt, mit Spülalkohol gut nachgewaschen, bei 120° im Trockenschrank getrocknet und gewogen. Das Kalium befand sich dann als Kaliumperchlorat auf dem Gooch-Tiegel und durch Multiplication mit 0,2823 wurde die Menge des Kaliums selbst bestimmt.

Bei der Bestimmung des Kaliums in den Fäces wurde ganz ähnlich verfahren. Es wurde die Gesammtmenge des Kothes mit Wasser in einer Schale zu einer homogenen Masse verrührt, auf dem Wasserbade eingedampft, die ganze Menge gewogen, ein aliquoter Theil verascht und dann ebenso behandelt wie der Urin. Die Fäces wurden beim Kranken durch 0,3 g Carmin für jede Periode abgegrenzt.

Eine Ausnahme von dieser Methodik machte nur die Bestimmung des Kaliums in meinem eigenen Urin, das ich mit Cobaltnatriumnitrit bestimmte, eine Methode, die ich im Laufe meiner Untersuchung als schneller zum Ziele führende und doch ebenso zuverlässige erkannt hatte.

Der mit Cobalt-Reagens versetzte Harn (50 ccm Harn, 12—20 ccm Reagens) wurde gut durchgeschüttelt, über Nacht stehen gelassen, der Niederschlag auf ein nicht zu kleines aschefreies Filter gebracht, mit 50 ccm Wasser gut durchgespült, das mit 1 ccm Reagens noch versetzt war, dann das Filter bei 110° getrocknet. Vom

1) Conf. Burgsch-Schittenhelm, Lehrbuch klinischer Untersuchungsmethoden. I. Aufl. Berlin 1909, Urban & Schwarzenberg.



trockenen Filter wurde der Niederschlag durch Aneinanderreiben der Filterflächen entfernt, in Wasser gelöst und in eine flache Porzellanschale gebracht. Das Filter selbst wurde im Platintiegel bis zur Weissglut verascht, die Asche mit heissem Wasser ausgezogen, und die filtrirte Lösung zum Niederschlag in die Porzellanschale gebracht. Nun wurde tropfenweise unter gelindem Erwärmen auf dem Wasserbade 10 ccm einer 25 proc. Salzsäure zugesetzt, bis sich der Niederschlag mit tiefblauer Farbe löste. Die erhaltene blaue salzsaure Lösung wurde dann weiter auf dem Wasserbade bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit etwas Wasser übergossen, 10 ccm 18 proc. Ueberchlorsäure zugesetzt und dann ebenso verfahren, wie bei der ersten Methode.

Erster Versuch (an mir selbst).

Meine tägliche Kost bestand in Folgendem: Morgens 2 Tassen Cacao in Milch, ein Ei, zwei Brödchen mit wenig Butter.

Zweites Frühstück: Zwei Butterbrode, ein hart gekochtes Ei.

Mittagessen: 100 g Milchreis mit Zucker und Zimmt, 125 g Kalbsschnitzel mit Butter panirt, ein Teller Apfelmus.

Nachmittags: Ein Glas Thee, vier Zwiebäcke.

Abends: Drei Butterbrode, 62 g Rindfleisch, 20 g Gervais-Käse, zwei mittelgrosse Birnen.

Ausserdem an Getränken ein halbes Liter Fachinger Wasser, ein halber Liter Zitronenwasser.

Der Versuch wurde mit dieser Kost 12 Tage lang durchgeführt.

Am 5., 6. und 7. Tage nahm ich je 8 g Kaliumphosphat (im Ganzen enthaltend 13,2 g Kalium).

Hierbei ergaben sich bei der Untersuchung des Urins und der Fäces folgende Werthe:

		Urin				Fäces			
		Tagesmenge g	Kaliumausscheidung g	Tägl. Durchschnittsausscheidung einer Periode g	Mehrausscheidung g	Menge g	Kaliumausscheidung g	Tägl. Durchschnittsausscheidung einer Periode g	Mehrausscheidung g
1. Periode	1. Tag	650	1,4753	1,3775	—	110	2,1952	0,5488	—
	2. „	580	1,4999						
	3. „	850	1,5471						
	4. „	860	0,9877						
2. Periode	5. Tag	820	1,8565	2,1844	2,4207	113	12,1130	4,0377	10,4667
	6. „	830	1,8904						
	7. „	1460	2,8064						
3. Periode	8. Tag	750	1,0680	1,3408	—	81	3,9846	0,7964	1,3380
	9. „	640	1,5468						
	10. „	725	1,2262						
	11. „	840	1,5395						
	12. „	930	1,3233						

Gesammtbetrag des zugefügten Kaliums . 13,2 g
Mehrausscheidung durch den Urin . . . 2,4207 g Kalium
Mehrausscheidung durch die Fäces . . . 11,8047 g „
Gesammtmehrausscheidung des Kaliums . 14,2254 g
Davon in der 2. Periode . . . . 12,8874 g
„ „ „ 3. „ . . . . 1,3380 g

Es wurden also die hinzugefügten 13,2 g Kalium prompt ausgeschieden, und zwar in der Hauptsache durch die Fäces, ein kleiner Theil nur durch den Urin, und zwar zum allergrössten Theil (12,6874 g) noch an den Tagen, an welchem es genommen wurde. Nur ein kleiner Theil wurde noch an den folgenden Tagen durch die Fäces ausgeschieden.

Zweiter Versuch:

Patient mit Aorteninsufficienz im Stadium der Decompensation und chronischem Gelenkrheumatismus.

Es wurden an 2 aufeinanderfolgenden Tagen je 10 g Kaliumacetat gegeben (enthaltend 7,95 g Kalium) bei gewöhnlicher salzloser Kost. Das Allgemeinbefinden besserte sich bei der Darreichung des Kaliumacetats, es trat eine steigende Diurese ein, die starken Anasarca und der sonstige Hydrops gingen nicht unerheblich zurück.

Es wurde die Menge des Kaliums in der Nahrung während der zwei Tage bestimmt, ebenso die Kaliummenge im Urin und Fäces dieser Periode. Es ergaben sich hierbei folgende Werthe:

I. Menge des eingeführten Kaliums:

a) durch die Nahrung. . . . . 7,50 g
b) durch die zugeführten 20 g Kaliumacetat . 7,95 g
Gesammtmenge 15,45 g K.

II. Menge des ausgeschiedenen Kaliums:

a) durch den Urin . . . . 5,730 g
b) durch die Fäces . . . 0,843 g
Gesammtmenge 6,573 g K.

demnach Retention: 15,450 g
— 6,573 g
Kaliretention: 8,877 g K.

Es wurden also in Fäces und Urin 6,573 g Kalium ausgeschieden, in der Nahrung befanden sich aber 7,5 g Kalium, im zugefügten Kaliumacetat 7,95 g Kalium, d. h. zusammen 15,45 g Kalium.

Es wurden demnach retinirt 8,877 g Kalium.

Nachdem ich also durch diesen Versuch festgestellt hatte, dass bei diesem Patienten das Kalium nicht prompt ausgeschieden wurde im Gegensatz zum Normalen, untersuchte ich in den beiden folgenden Fällen, ob es vielleicht in den nächsten Tagen ausgeschieden wird, d. h. ob nur eine verlangsamte Ausscheidung des Kaliums vorhanden war oder ob es vom Körper wirklich retinirt wird.

Dritter Versuch.

Patient mit allgemeiner Arteriosklerose, Ren granulatus, Dementia senilis, Oedema scroti, Anasarca.

Drei Tage lang je 10 g Kaliumacetat, im Ganzen enthaltend 11,925 g Kalium.

Patient wurde auf eine Karellkur gesetzt, bekam ausserdem täglich ein Ei und eine Schrippe. Weiter erhielt er an Medicamenten Digitalis und Diuretin.



Das Allgemeinbefinden wurde durch die Kaliumdarreichung wenig beeinflusst, die Herzthätigkeit blieb unverändert, kein sichtbares Schwinden der Oedeme, Nächte sehr unruhig, Patient sieht andauernd Gestalten und glaubt sich verfolgt. Exitus nach 4 Wochen.

Sectionsbefund: Hypertrophie des linken Ventrikels, Herzschwielen, Arteriosklerose der Coronararterien und der Aorta. Pleuritis humida.

Amyloid der Leber und des Darmes.

Beiderseitige vasculäre Schrumpfniere.

Es ergaben sich bei der Kalibestimmung folgende Werthe:

		Urin		Fäces	
		Tagesmenge g	Kalium-ausscheidung g	Menge g	Kalium-ausscheidung g
1. Periode: (tägl. je 10 g Kaliumacetat)	1. Tag	1300	3,60	92	1,7
	2. „	1250			
	3. „	1050			
2. Periode:	4. Tag	1300	0,9257		
	5. „	600	0,7040		
	6. „	740	0,3430		
	7. „	820	1,6230		

In der ersten Periode durch Urin und Fäces ausgeschiedene Kaliummengen:

Durch Urin	3,6 g
Durch Fäces	1,7 g
	5,3 g
Menge des eingeführten Kaliums . .	11,925 g
Kaliretention	6,625 g K.

Es wurden also durch Urin und Fäces während dieser drei Tage 5,30 g Kalium ausgeschieden. Da auch in den nächsten vier Tagen durch den Urin nur ganz geringe Mengen Kalium ausgeschieden wurden, so ergiebt sich auch in diesem Falle eine starke Retention, da ja im Ganzen 11,925 g Kalium gegeben wurden ohne Berücksichtigung des Kaliumgehalts in der Milch, der aber nur gering ist.

Vierter Versuch.

Patient mit Nephritis interstitialis (Quecksilbervergiftung), Urämie.

Gewöhnliche Kost. Am 4., 5. und 6. Tage der Untersuchungsperiode je 10 g Kaliumacetat (insgesamt enthaltend 11,925 g Kalium). Befinden unverändert. Kein Schwinden der Oedeme, keine bessere Diurese, urämische Symptome völlig unbeeinflusst.

In diesem Falle wurde nur eine Urinuntersuchung ausgeführt, da eine Untersuchung der Fäces in Folge des somnolenten Zustandes des Patienten nicht korrekt ausführbar war.



Die Urinuntersuchung ergab dabei folgende Werthe:

		Tagesmenge g	Tägl. Kaliausscheidung g	Tägl. Durchschnittsausscheidung einer Periode g	Mehrausscheidung g
1. Periode:	1. Tag	1070	1,8104	1,7554	—
	2. „	1200	1,4160		
	3. „	1600	2,0400		
2. Periode: (täglich je 10 g Kaliumacetat)	4. Tag	1200	3,0168	2,8216	3,1986
	5. „	800	2,6160		
	6. „	1000	2,8320		
3. Periode:	7. Tag	1000	3,1056	2,3119	2,2260
	8. „	700	2,0640		
	9. „	860	2,0904		
	10. „	860	1,9878		

Kalimehrausscheidung in der 2. und 3. Periode . . . . . 5,4246 g
Menge des zugefügten Kaliums (30 g Kaliacetat) . . . . 11,9250 g
Kaliretention 6,5004 g

Wir sehen also auch in diesem Fall, in dem allerdings nur der Urin untersucht wurde, eine ziemlich bedeutende Kaliumretention, indem sofort von den eingeführten 11,925 g nur 3,1986 g, in der Nachperiode (den nächsten 4 Tagen) noeh 2,2260 g Kalium ausgeschieden wurden. Man kann aber wohl vielleicht nach den früher angeführten Thatsachen annehmen, dass auch in den Fäces während dieser Periode keine bedeutenden Mengen Kalium ausgeschieden worden sind, also auch hier eine Kaliretention im Körper stattgefunden hat.

Es ergiebt sich also aus den allerdings wenigen Versuchen, dass Herz- und Nierenkranke bei Kaliumdarreichung eine Retention bezw. sehr verlangsamte Ausscheidung des Kaliums zeigen, im Gegensatz zum Normalen, wo ich eine sofortige prompte Ausscheidung der Gesammtmenge des zugeführten Kaliums constatiren konnte. Es würden sich diese Ergebnisse mit den Befunden von Rumpf decken, der an der Leiche eine deutliche Vermehrung des Kaligehaltes am Herzen, an der Leber, am Gehirn und im Blut bei verschiedenen Fällen von Nephritis gefunden hat.

Er fand an der Leiche folgende Durchschnittswerte für Kalium:

Blut	Herz	Leber	Gehirn
1,338	1,6110	1,718	2,45

Bei Nephritis dagegen:

Blut	Herz	Leber	Gehirn
1,52	2,534	2,536	2,965

Wenn also schon das an und für sich mit der Nahrung zugeführte Kalium vom Körper retinirt wird, ist es sehr leicht verständlich, dass bei Nierenkranken das noch ausserdem hinzugefügte Kalium vom Organismus nicht völlig ausgeschieden wird, sondern gleichfalls zur Retention führt.



XXXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. H. Schulz.)

Beiträge zur Pharmakologie der Mischnarkose.

II. Combination der Localanästhetica.

Von

Leo Zorn, Medicinalpracticant.

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

Die vorliegenden Untersuchungen stellen einen Beitrag zu der Frage dar, ob die Combination von Narcotica einen Vorzug gegenüber der Anwendung der einzelnen Substanzen gewährt[1]). Im besonderen werden hier die localanästhetisch wirkenden Substanzen, über deren Combinationswirkungen zur Zeit der Inangriffnahme und Fertigstellung der experimentellen Untersuchungen noch keine Literaturangaben vorlagen, von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet werden. Gleichzeitig soll auch untersucht werden, ob das von Bürgi[2]) im Jahre 1910 aufgestellte Gesetz, dem zu Folge bei Combination von Substanzen aus verschiedenen Wirkungsreihen Potencirung, bei Substanzen aus den gleichen Reihen Addirung der Wirkung eintreten solle, auch für die Localanästhetica Gültigkeit besitzt.

Meine Versuche, die unter Leitung des Herrn Privatdozenten Prof. Dr. M. Kochmann entstanden sind, zerfallen zeitlich in zwei verschiedene Versuchsserien, die aus verschiedenen Gründen auch eine gesonderte Besprechung erfordern.

1. Die Versuche im Winter 1910/11.

Es gelangten in dieser Periode zur Untersuchung sämmtliche Combinationen zu zweien folgender Substanzen, die immer in 0,65 proc. Kochsalzlösung gelöst wurden: 1. Cocain, 2. Novocain, 3. Stovain, 4. Alypin, 5. β-Eucain, 6. Tropacocain.

Die Versuche wurden ausnahmslos an Rana fusca angestellt und die Versuchsanordnung, die wir wählten, schloss sich zunächst an den Türck'schen Versuch an: Als Maass für die anästhesirende Kraft wurde diejenige Concentration des Anästheticums angesehen, die soeben genügte, um nach 10 Minuten langer Einwirkung die Haut eines Froschbeines

1) Ostern 1910 stellte die medicinische Facultät der Universität die Preisaufgabe, die Wirkung der Combination von anästhetisch wirkenden Arzneimitteln zu untersuchen. Die hier veröffentlichten experimentellen Untersuchungen bilden einen Theil der Arbeit, die mit dem Facultätspreis ausgezeichnet wurde.

2) E. Bürgi, Deutsche med. Wochenschr., S. 20 und 62. 1910.



gegenüber einem bestimmten Reize unempfindlich zu machen. Als Reiz diente eine 0,3 proc. Salzsäurelösung, als unempfindlich wurde die Haut angesehen, wenn beim Eintauchen des Fusses in die Salzsäure eine Reflexbewegung nicht eintrat.

Aus später ersichtlichen Gründen sei die Technik auch im Einzelnen angegeben: Bei einer Rana fusca wurde durch einen Scheerenschlag das Hirn vom Rückenmark getrennt, das Hirn ausgebohrt, das Herz durch eine Ligatur abgebunden. Auf diese Weise gelang es, die zu untersuchende Haut vor jeder Beeinflussung durch den Blutkreislauf und die nervösen Hirncentren zu schützen. An einem durch die Kiefer gezogenen Faden wurde dann der Frosch an einem Galgen aufgehängt. Die Schenkel wurden einmal in einer grösseren Menge 0,65 proc. Kochsalzlösung abgespült und dann 5 Minuten darin hängen gelassen, um die etwa noch von der Durchschneidung her im Rückenmark bestehenden Erregungszustände abklingen zu lassen. Nach 5 Minuten wurde dann untersucht, ob das Präparat normal erregbar war. Die Schenkel wurden zu diesem Zweck mit Fliesspapier vorsichtig abgetupft und einzeln in ein Uhrschälchen mit 0,3 proc. Salzsäurelösung 10 Secunden lang eingetaucht. Trat an beiden Schenkeln die Reflexzuckung ein, so wurde nun das eine Bein 10 Minuten lang in das in einem zylinderförmigen Gläschen befindliche Anästheticum gebracht, das andere, das zur Controle dienen sollte, wieder in 0,65 proc. Kochsalzlösung. Von der anästhesirenden Flüssigkeit war das Bein immer bis über das Kniegelenk bedeckt. Nach 10 Minuten wurden darauf wieder beide Beine abgespült, abgetupft und mit Salzsäure geprüft. Es wurde darauf geachtet, dass möglichst der ganze Fuss mit Salzsäure in Berührung kam, nie jedoch über das Cruro-Tarsalgelenk hinaus. Das Ergebniss der Salzsäureprüfung wurde nur dann als maassgebend angesehen, wenn bei dem Controlfuss noch eine Zuckung auftrat, was fast ausnahmslos geschah; Vorversuche ergaben auch, dass das Präparat mindestens 25 Minuten lang normal erregbar blieb. Jeder Frosch wurde nur einmal benutzt.

Es wurde zunächst die unter den erwähnten Bedingungen anästhesirende Concentration des Cocains zu ermitteln gesucht. Tabelle 1 giebt die Resultate wieder. + bedeutet Zuckung, es ist keine Anästhesie eingetreten, — bedeutet also Anästhesie. Die Zahl der Zeichen bedeutet die Zahl der Versuche.

Tabelle 1. **Cocain.**

3,0	pCt.	+
3,25	„	— +
3,5	„	+ + + +
3,75	„	— + — +
4,0	„	— — — + + +
4,25	„	+
4,50	„	+
4,75	„	+
5,0	„	+
6,0	„	+ + +

Demnach ist eine auch nur einigermaassen scharfe Bestimmung der anästhesirenden Concentration für Cocain nach dieser Versuchsanordnung unmöglich.

Aehnlich, wenn auch nicht ganz so schlimm, liegen die Verhältnisse beim Stovain (s. Tabelle 2).



Tabelle 2. **Stovain.**

2,1	pCt.	+
2,5	„	+
3,0	„	— +
3,25	„	+
3,5	„	— — + +
3,75	„	—
4,0	„	+ — —
4,2	„	—
4,5	„	— —
5,0	„	—

Danach schwankt die soeben anästhesirende Concentration bei Stovain von 3—4 pCt. Auch dieser Werth ist zu wenig scharf für quantitative Vergleiche.

Da sich also die Versuchsanordnung, die sich an den Türck'schen Versuch anlehnte, als ungeeignet erwies, gingen wir zu einer anderen Versuchsanordnung über, in der wir das Anästheticum direct auf den Nervus ischiadicus eines Nervenmuskelpräparates einwirken liessen. Damit verliessen wir zwar die sensible Sphäre und gingen auf die motorische über, aber principielle Bedenken stehen dem nicht gegenüber, denn die Unterschiede in der Wirkung der Localanästhetica auf den sensiblen und auf den motorischen Nerven sind nur quantitativer Natur[1]).

In der neuen Versuchsanordnung diente als Maass für die anästhesirende Kraft diejenige Concentration des Anästheticums, die soeben nach 30 Minuten langer Einwirkung den N. ischiadicus eines Frosches für einen bestimmten Reiz leitungsunfähig machte. Als Reiz diente der Oeffnungsschlag eines inducirten Stromes, als leitungsunfähig galt der Nerv, wenn bei Reizung keine Zuckung an der Musculatur des Unterschenkels oder an den Zehen sichtbar war.

Da es zugleich von Wichtigkeit sein konnte, quantitativ das Sinken der Leitungsfähigkeit während der 30 Minuten zu ermitteln, so musste der Reiz gleichmässig abgestuft werden können. Um das zu erreichen, bedienten wir uns der Thatsache, dass, wenn man den secundären Stromkreis in einer Achsenebene beider Stromkreise dreht, die Stromstärke des inducirten Stromes bei gleich bleibenden Widerständen umgekehrt proportional ist dem Sinus des Drehungswinkels. Dreht man den secundären Stromkreis von dem Winkel 0^0 auf 90^0, so sinkt dabei die Stromstärke (J) von der (bei festem Rollenabstande) maximalen auf 0, während umgekehrt der Sinus von 0 auf 1 steigt (s. Fig. 1). Wir wählten eine Abstufung in 100 Theilen. Die Scala (S) wurde derart an dem Inductionsapparat angebracht, dass ein an der secundären Rolle befestigter Zeiger auf ihr spielte. Die übrige Versuchsanordnung giebt Fig. 2 wieder:

Der primäre Stromkreis eines du-Bois-Reymond'schen Schlitteninductoriums wird durch einen Accumulator A (2,2 Volt) gespeist. In den primären Stromkreis ist ein Quecksilberstromschlüssel eingeschaltet, ferner der Elektromagnet eines Kronecker'schen Abblendungsapparates (Ab), der den Schliessungsstrom abblendete. In den secundären Stromkreis des Schlitteninductoriums war ausser dem Kronecker'schen Apparat eine Pohl'sche Wippe (W) eingeschaltet, die es gestattete, den Oeffnungsstrom nach Belieben zu den Elektroden (E' oder E'') des Lagerapparates (L) für das Nervenmuskelpräparat zu leiten. Den Lagerapparat (L) giebt Fig. 3 in Grund- und Aufriss wieder:

---

1) Siehe u. a. O. Gros, Ueber die Narcotica und Localanästhetica. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63. S. 80. 1910.

Fig. 1.

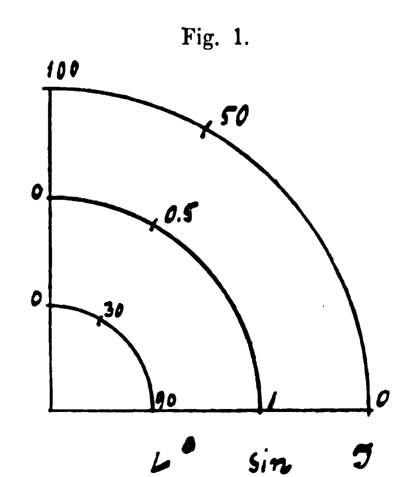
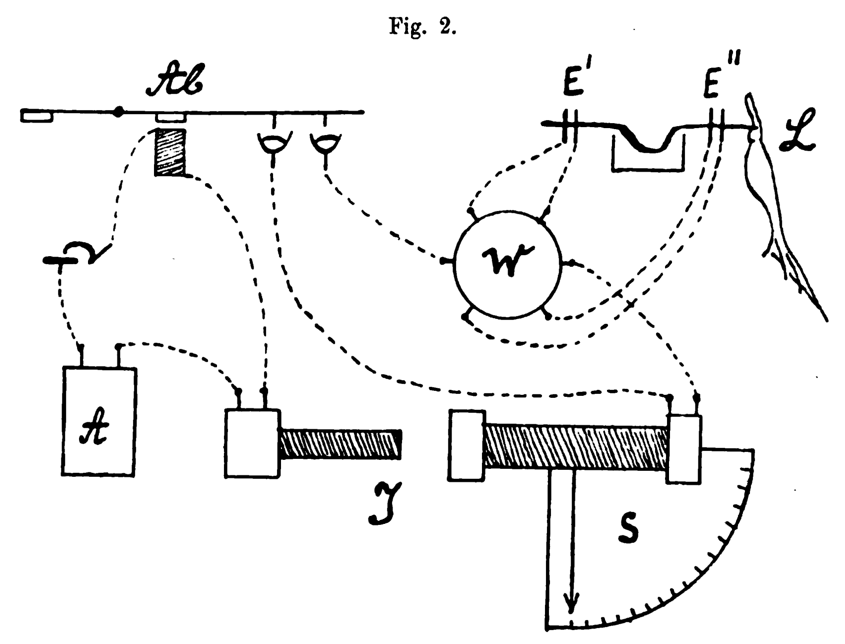
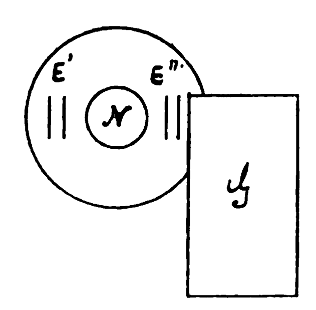


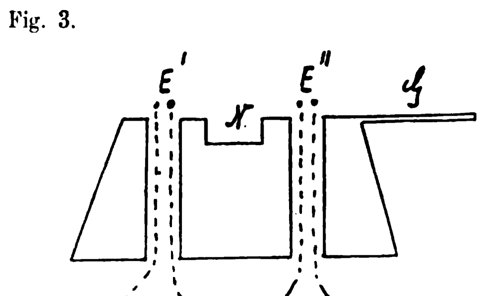
Fig. 2.



J = Schlitteninductorium. A = Accumulator. Ab = Abblender. W = Wippe.
L = Lagerapparat. S = Scala.

Fig. 3.





In die Mitte der kleineren Kreisfläche eines stumpfen Kegels aus Kork wurde ein Näpfchen (N) aus Ebonit von ca. 1 cm Durchmesser und $^1/_2$ cm Tiefe eingelassen. Zu beiden Seiten des Näpfchens wurde der Kork durchbohrt und durch die Bohrungen die Drähte von den entsprechenden Klemmen der Pohl'schen Wippe geleitet und zu den Elektroden (E' und E'') umgeschaltet. Die Isolirung der Drähte goschah mit Holztheilen und einer Mischung von Mennige und Wachs. In Fortsetzung der Oberfläche des Korks war eine Glasplatte (G) angebracht, auf der der Schenkel ruhen sollte. Der ganze Lagerungsapparat stand in einer feuchten Kammer.

Der Versuch ging im Einzelnen folgendermaassen vor sich: Von Rana fusca wurde ein Nervenmuskelpräparat angefertigt; dabei wurde der N. ischiadicus bis hinauf an die Wirbelsäule präparirt und die Hälfte des entsprechenden Segmentes der Lendenwirbelsäule daran gelassen, um den Nerven lang genug zu erhalten (immer mindestens 4 cm) und ein Austrocknen des freien Endes zu verhindern. Das Präparat wurde dann auf den Lagerapparat gebracht. Der Unterschenkel kam auf die Glasplatte (G), der Nerv über die Elektroden E'', durch den Napf (N) und über die Electroden E'. Dann wurde mit von 0 an steigenden Reizen erst an E', dann an E'' gereizt und so die normale Erregbarkeit des Präparates festgestellt. Dann wurde sofort das Näpfchen mit dem Anästheticum gefüllt und in Pausen von meist 5 Minuten während der 30 Minuten langen Versuchsdauer gereizt. Dabei lieferten die Elektroden E' diejenigen Werthe, die von dem Anästheticum beeinflusst waren (in den Protokollen mit EA bezeichnet), die Elektroden E'' gaben zur Controle die unbeeinflussten Werthe (in den Protokollen mit E bezeichnet). Durch Verändern der Concentration wurde dann die „Grenzconcentration" ermittelt, bei der soeben nach einer halben Stunde bei Reizung mit Stromstärke 100 keine Zuckung mehr auftrat. Vorversuche zeigten, dass die Präparate weit über eine Stunde ziemlich gleichmässig erregbar blieben.

Zuerst wurde die Grenzconcentration für Cocain bestimmt; hier die Protokolle:

H = Hora, AE = Erregbarkeit vor dem Anästheticum, E = Erregbarkeit vor dem Muskel.

Vers. No. 1. **Cocain 1,5 pCt.** 26. 11. 10.

H	EA	E
6 Uhr 15 Min. Nachm.	2	5
6 „ 17 „ „	2	5
6 „ 37 „ „	> 100	4

In 22 Min. Anästhesie.

Vers. No. 2. **Cocain 1,5 pCt.** 28. 11. 10.

H	EA	E
7 Uhr 34 Min. Nachm.	2	5
7 „ 36 „ „	2	4
7 „ 38 „ „	2	4
7 „ 40 „ „	2	4
7 „ 42 „ „	3	4
7 „ 44 „ „	4	4
7 „ 46 „ „	6	4
7 „ 48 „ „	7	5
7 „ 50 „ „	23	4
7 „ 52 „ „	> 100	3

In 18 Min. Anästhesie.



Vers. No. 3. **Cocain 1,25 pCt.** *) 5. 12. 10.

H	EA	E
8 Uhr 0 Min. Nachm.	2	7
8 „ 5 „ „	3	4
8 „ 10 „ „	8	4
8 „ 20 „ „	35	3
8 „ 25 „ „	> 100	3

In 25 Min. Anästhesie.

Vers. No. 4. **Cocain 1 pCt.** 7. 12. 10.

H	EA	E
5 Uhr 30 Min. Nachm.	3	6
5 „ 35 „ „	> 100	3

In 5 Min. Anästhesie.

*) Anmerkung: Feinere Abstufungen als um 0,25 pCt. wurden im Allgemeinen nicht gemacht, da die Fehlergrenzen ungefähr eben so weit auseinander liegen.

Vers. No. 5. **Cocain 0,75 pCt.** 7.12.10.

H	EA	E
5 Uhr 55 Min. Nachm.	3	11
6 „ 0 „ „	2	9
6 „ 5 „ „	5	9
6 „ 10 „ „	7	7
6 „ 15 „ „	16	8
6 „ 20 „ „	> 100	7

In 25 Min. Anästhesie.

Vers. No. 6. **Cocain 0,5 pCt.** 7.12.10.

H	EA	E
6 Uhr 35 Min. Nachm.	3	12
6 „ 40 „ „	3	10
6 „ 45 „ „	17	11
6 „ 50 „ „	45	13
6 „ 57 „ „	> 100	10

In 22 Min. Anästhesie.

Vers. No. 7. **Cocain 0,25 pCt.** 7.12.10.

H	EA	E
7 Uhr 10 Min. Nachm.	2	7
7 „ 15 „ „	2	5
7 „ 20 „ „	5	5
7 „ 25 „ „	4	5
7 „ 30 „ „	5	5
7 „ 35 „ „	6	5
7 „ 40 „ „	7	5

Keine Anästhesie in 30 Min.

Vers. No. 8. **Cocain 0,25 pCt.** 21.12.10.

H	EA	E
6 Uhr 30 Min. Nachm.	2	8
6 „ 35 „ „	2	7
6 „ 40 „ „	2	5
6 „ 45 „ „	2	5
6 „ 50 „ „	3	5
6 „ 55 „ „	3	5
7 „ 0 „ „	3	5

Keine Anästhesie in 30 Min.

Stellt man die Resultate zusammen, so ergiebt sich Tabelle 3.

Tabelle 3. **Cocain.**

0,25 pCt. machen leitungsunfähig in	— ,	—
0,50 „ „ „ „	22 Min.	
0,75 „ „ „ „	25 „	
1,0 „ „ „ „	5 „	
1,25 „ „ „ „	25 „	
1,50 „ „ „ „	22 „ ,	18 Min.

Die Grenzconcentration für Cocain beträgt also 0,25 pCt.

Für die anderen untersuchten Substanzen mögen die Tabellen genügen (Tabellen 4—8).

Tabelle 4. **Novocain.**

0,25 pCt. machen leitungsunfähig in	— ,	—
0,50 „ „ „ „	15 Min.	
0,75 „ „ „ „	25 „	
1,0 „ „ „ „	10 „	
1,25 „ „ „ „	15 „	
1,50 „ „ „ „	15 „	

Grenzconcentration 0,25 pCt.

Tabelle 5. **Stovain.**

0,25 pCt. machen leitungsunfähig in	—
0,50 „ „ „ „	25 Min.
0,75 „ „ „ „	25 „
1,0 „ „ „ „	15 „

Grenzconcentration 0,25 pCt.

Tabelle 6. **Alypin.**

0,5 pCt. machen leitungsunfähig in	—
0,75 „ „ „ „	30 Min.
1,0 „ „ „ „	25 „

Grenzconcentration 0,5 pCt.



Tabelle 7. **Eucain.**

0,75	pCt.	machen	leitungsunfähig	in	—
1,50	"	"	"	"	—
2,0	"	"	"	"	—
2,25	"	"	"	"	—
3,0	"	"	"	"	—
3,25	"	"	"	"	25 Min.
3,50	"	"	"	"	30 "
4,0	"	"	"	"	5 "

Grenzconcentration 3,0 pCt.

Tabelle 8. **Tropacocain.**

0,25	pCt.	machen	leitungsunfähig	in	— , 20 Min., —
0,50	"	"	"	"	30 Min.
0,75	"	"	"	"	20 "
1,0	"	"	"	"	25 "

Grenzconcentration 0,25 pCt.

Tabelle 9 stellt die einzelnen Grenzconcentrationen zum Vergleich zusammen:

Tabelle 9.

Cocain	0,25	pCt.	anästhesirt	nicht,	0,5	pCt.	soeben
Novocain	0,25	"	"	"	0,5	"	"
Stovain	0,25	"	"	"	0,5	"	"
Alypin	0,50	"	"	"	0,75	"	"
Eucain	3,0	"	"	"	3,25	"	"
Tropacocain	0,25	"	"	"	0,50	"	"

Berechnet man zu den soeben anästhesirenden Concentrationen der einzelnen Anästhetica die Molecularconcentrationen, so kann man sich ein Urtheil verschaffen über die relative anästhesirende Kraft der einzelnen Anästhetica, wenn man die des Cocain = 1 setzt (s. Tabelle 10).

Tabelle 10.

	Conc. in pCt.	Molecularconc.	Relative Kraft
Cocain	0,5	$\frac{n}{67,9}$	1,0
Novocain	0,5	$\frac{n}{54,5}$	0,8
Stovain	0,5	$\frac{n}{54,3}$	0,8
Alypin	0,75	$\frac{n}{41,9}$	0,62
Eucain	3,25	$\frac{n}{10,4}$	0,15
Tropacocain	0,5	$\frac{n}{56,3}$	0,83

Bei der Untersuchung der anästhesirenden Kraft der Combinationen der einzelnen Anästhetica kam es nun im Wesentlichen darauf an, eine etwaige Verstärkung der anästhesirenden Kraft festzustellen. Es wurden daher immer die Hälften der beiden eben nicht anästhesirenden Concentrationen zweier Anästhetica miteinander combinirt. Trat dann keine Leitungsunfähigkeit ein, so war keine Potencirung festzustellen. Nur bei den Combinationen mit Cocain wurde auch die Frage untersucht, ob etwa durch die Combination eine Verminderung der anästhesirenden Kraft



einträte; zu diesem Zweck wurden die Hälften der beiden anästhesirenden Concentrationen combinirt. Tabelle 11 giebt die Resultate der Untersuchungen mit der Combination der eben nicht anästhesirenden Grenzconcentrationen wieder.

Tabelle 11.

— bedeutet: keine Anästhesie, 20 Min. bedeutet: Anästhesie in 20 Min. Die Zahl der Angaben entspricht der Zahl der bezügl. Versuche.

Cocain 0,125 pCt.	+ Novocain	0,125 pCt.	:	—
do.	+ Stovain	0,125 „	:	—
do.	+ Alypin	0,25 „	:	—
do.	+ Eucain	1,50 „	:	—
do.	+ Tropacocain	0,125 „	:	20 Min., —, 25 Min., —.
Novocain 0,125 pCt.	+ Stovain	0,125 „	:	—
do.	+ Alypin	0,25 „	:	—
do.	+ Eucain	1,50 „	:	30 Min.
do.	+ Tropacocain	0,125 „	:	—
Stovain 0,125 pCt.	+ Alypin	0,25 „	:	—
do.	+ Eucain	1,5 „	:	30 Min.
do.	+ Tropacocain	0,125 „	:	—
Alypin 0,25 pCt.	+ Eucain	1,5 „	:	—
do.	+ Tropacocain	0,125 „	:	—
Eucain 1,50 pCt.	+ Tropacocain	0,125 „	:	25 Min., 25 Min.

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass eine Verstärkung der Wirkung über die Addition hinaus nicht eintritt. Bei der Combination Novocain + Eucain und Stovain + Eucain trat allerdings in 30 Minuten Leitungsunfähigkeit ein; 30 Minuten ist aber gerade die Grenze, kann also nicht entscheidend sein. Wenn Tropacocain in der Combination war, so wurde in 4 Fällen innerhalb 30 Minuten die Leitung unterbrochen. Im Ganzen kam Tropacocain in 9 Versuchen zur Verwendung. Anästhesie trat also bei Combinationen mit Tropacocain in 4 unter 9 Fällen auf. Dies erklärt sich dadurch, dass für Tropacocain 0,25 pCt. gerade auf der Grenze der wirksamen und der nicht wirksamen Concentration steht. Tabelle 8 zeigt, dass bei Tropacocain 0,25 pCt. in einem unter 3 Fällen Anästhesie eintrat; das ist nahezu dasselbe Verhältniss wie 4 : 9.

Eine Verminderung der anästhesirenden Kraft bei Combinationen liess sich, soweit diese Versuche ausgedehnt wurden, auch nicht feststellen (s. Tabelle 12).

Tabelle 12.

Cocain 0,25 pCt.	+ Novocain	0,25	pCt., Anästhesie in	30 Min.
do.	+ Stovain	0,25	„ „ „	15 „
do.	+ Alypin	0,375	„ „ „	35 „
do.	+ Eucain	1,625	„ „ „	5 „
do.	+ Tropacocain	0,25	„ „ „	15 „

35 Minuten bei Cocain + Alypin fällt noch innerhalb der Fehlergrenzen.

Als Resultat der bisherigen Untersuchung ergiebt sich demnach eine einfache Addition der anästhesirenden Kräfte bei den Combinationen der untersuchten Localanästhetica.

2. Die Versuche im Sommer 1911.

Die Versuchsanordnung war in dieser Periode die gleiche wie in der vorigen, nur wurde diesmal nicht ein Accumulator von 2,2 Volt, sondern von 2,1 Volt benutzt. Während nun die Versuche im Winter Resultate



von schönster Regelmässigkeit ergeben hatten, zeigten sich hier bald grosse Unterschiede in den Resultaten von Versuchen, die an verschiedenen Tagen angestellt worden waren. So schwankt z. B. die Grenzconcentration für Novocain an verschiedenen Tagen zwischen 0,25 pCt. und 0,75 pCt. Es gelang nicht, eine Ursache für diese Abweichungen zu ermitteln. Die Luftfeuchtigkeit war ausgeschaltet, denn das Präparat war immer in der feuchten Kammer; eine Abhängigkeit von der Temperatur liess sich auch nicht nachweisen. Es blieb also nichts übrig, als die Ursache der Unregelmässigkeiten in einer verschiedenen Erregbarkeit der Frösche (Rana fusca immer!) an den verschiedenen Tagen zu suchen. Diese Annahme hatte um so mehr für sich, als sich die Frösche im Allgemeinen viel erregbarer zeigten als im Winter: im Winter war die eben nicht anästhesirende Grenzconcentration für Cocain 0,25 pCt. gewesen bei 2,2 Volt des Accumulators, jetzt im Sommer, wo die Grenzconcentration bei 2,1 Volt doch hätte niedriger sein sollen, bewegte sie sich zwischen 0,5 pCt. und 0,75 pCt. Es ist von vornherein wahrscheinlich, dass mit dieser erhöhten Erregbarkeit der Sommerfrösche auch eine erhöhte Labilität einhergeht, so dass die Unterschiede in der Zeit der Gefangenschaft, in der Hungerzeit usw. von einem wesentlichen Einfluss sein können. Diesem Umstande Rechnung tragend blieb nichts anderes übrig, als eine ganze Versuchsreihe, d. h. die Bestimmung der Grenzconcentrationen zweier Substanzen und die Prüfung der Combination immer an einem Tage zu erledigen, auch für jede neue Versuchsreihe die Grenzconcentration von Neuem zu bestimmen. Nur so konnte man erwarten, Frösche von gleicher Erregbarkeit anzutreffen. Alle anfänglichen Versuche, bei denen eine Versuchsreihe über mehrere Tage sich erstreckte, mussten demgemäss unberücksichtigt bleiben.

Bezüglich der zu untersuchenden anästhesirenden Substanzen kam es uns jetzt darauf an, solche zu finden, die mit den im Winter untersuchten Anästheticis sicher nicht in eine chemische Gruppe gehörten. In einer Arbeit von Gradenwitz[1]) finden sich eine ganze Reihe von Substanzen aufgezählt, die dieser Anforderung genügten. Es gelangten von ihnen zur Untersuchung:

Antipyrin, Kalium sulfuricum, Kalium chloratum, Kalium nitricum, Magnesium sulfuricum, Calcium chloratum, Ammonium chloratum.

Es kam nun zunächst darauf an, von diesen Substanzen dem Gewebe des Frosches isotonische Lösungen herzustellen. Antipyrin erwies sich als osmotisch indifferent wie Cocain usw. und musste daher in physiologischer, 0,65 proc., Kochsalzlösung gelöst werden. Von den anderen Substanzen gelang es leicht, die der physiologischen Kochsalzlösung aequimolecularen Lösungen zu berechnen. Tabelle 13 zeigt die betreffenden Werthe.

Tabelle 13.

Substanz		Substanz	
Kalium sulfuricum	1,9 pCt.	Magnesium sulfuricum	2,7 pCt.
Kalium chloratum	0,83 „	Calcium chloratum	1,6 „
Kalium nitricum	1,1 „	Ammonium chloratum	0,59 „

1) Gradenwitz, R., Messungen der specifischen localanästhesirenden Kraft einiger Mittel. Inaug.-Diss. Breslau 1898.



Mehrfache zur Sicherheit angestellte Hämolyseversuche mit Froschblut ergaben niemals Hämolyse und zeigten also, dass die Unterschiede in der Ionisation praktisch keine Rolle spielten. Die nöthigen Verdünnungen dieser Substanzen wurden immer mit 0,65 proc. Kochsalzlösung hergestellt.

Höchst auffallend war nun die Thatsache, dass sich ausser Antipyrin nur die Kalisalze als unter den gewählten Bedingungen wirksam erwiesen. Magnesium sulfuricum, Calcium chloratum und Ammonium chloratum unterbrachen in isotonischer Lösung in 30 Minuten die Leitung nicht und schieden damit aus den weiteren Versuchen aus. Die folgenden Versuche wurden nun angestellt mit Combinationen von Cocain und Novocain einerseits, Antipyrin, Kalium sulfuricum, Kalium chloratum, Kalium nitricum andererseits. Die Protokolle mögen hier im Einzelnen folgen:

Cocain + Antipyrin. 22. 7. 11.

Versuch No. 9. **Cocain 0,75 pCt.**

H	EA	E
10 Uhr 50 Min. Vorm.	2	6
11 „ 0 „ „	4	6
11 „ 6 „ „	4	6
11 „ 10 „ „	6	6
11 „ 15 „ „	7	5
11 „ 20 „ „	> 100	6

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 11. **Antipyrin 2,25 pCt.**

H	EA	E
3 Uhr 20 Min. Nachm.	2	6
3 „ 30 „ „	3	5
3 „ 35 „ „	4	5
3 „ 40 „ „	5	6
3 „ 45 „ „	7	6
3 „ 50 „ „	> 100	6

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 10. **Cocain 0,5 pCt.**

H	EA	E
11 Uhr 25 Min. Vorm.	7	4
11 „ 35 „ „	6	5
11 „ 40 „ „	5	5
11 „ 45 „ „	5	5
11 „ 50 „ „	5	5
11 „ 55 „ „	5	7

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 12. **Antipyrin 2 pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 0 Min. Nachm.	2	4
4 „ 10 „ „	4	5
4 „ 15 „ „	5	6
4 „ 20 „ „	7	5
4 „ 25 „ „	10	5
4 „ 30 „ „	15	6

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 13.

Cocain 0,25 + Antipyrin 1 pCt.

H	EA	E
4 Uhr 40 Min. Nachm.	1	6
4 „ 50 „ „	2	6
4 „ 55 „ „	4	6
5 „ 0 „ „	11	6
5 „ 5 „ „	14	6
5 „ 10 „ „	21	7

Keine Anästhesie in 30 Min.



Cocain + Kalium sulfuricum. 18. 7. 11.

Versuch No. 14. **Kal. sulf. $\frac{1,9}{4}$ pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 15 Min. Nachm.	2	5
4 „ 27 „ „	5	3
4 „ 45 „ „	> 100	3

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 15. **Kal. sulf. $\frac{1,9}{8}$ pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 20 Min. Nachm.	2	8
5 „ 30 „ „	2	8
5 „ 40 „ „	2	7
5 „ 45 „ „	3	7
5 „ 50 „ „	3	7

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 16. **Cocain 1 pCt.**

H	EA	E
6 Uhr 0 Min. Nachm.	3	5
6 „ 13 „ „	6	9
6 „ 16 „ „	10	8
6 „ 22 „ „	> 100	8

In 22 Min. Anästhesie.

Versuch No. 17. **Cocain 0,75 pCt.**

H	EA	E
8 Uhr 15 Min. Nachm.	2	5
8 „ 25 „ „	3	5
8 „ 30 „ „	3	4
8 „ 35 „ „	4	5
8 „ 40 „ „	6	7
8 „ 45 „ „	6	6

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 18.

Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. sulf. $\frac{1,9}{16}$ pCt.

H	EA	E
8 Uhr 55 Min. Nachm.	2	8
9 „ 5 „ „	2	6
9 „ 10 „ „	3	7
9 „ 15 „ „	5	9
9 „ 20 „ „	> 100	9

In 25 Min. Anästhesie.

Cocain + Kalium chloratum. 29. 7. 11.

Versuch No. 19. **Kal. chlorat. 0,83 pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 30 Min. Nachm.	1	1
4 „ 40 „ „	> 100	1

In 10 Min. Anästhesie.

Versuch No. 20. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{2}$ pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 0 Min. Nachm.	1	4
5 „ 10 „ „	3	4
5 „ 15 „ „	3	3
5 „ 20 „ „	8	5
5 „ 25 „ „	8	4
5 „ 30 „ „	50	4

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 21. **Cocain 0,75 pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 40 Min. Nachm.	3	6
5 „ 50 „ „	3	7
5 „ 55 „ „	5	6
6 „ 0 „ „	4	7
6 „ 5 „ „	5	8
6 „ 10 „ „	3	11

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 22.

Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt.

H	EA	E
6 Uhr 20 Min. Nachm.	2	6
6 „ 31 „ „	1	3
6 „ 35 „ „	> 100	2

In 15 Min. Anästhesie.

Versuch No. 23.

Cocain 0,25 + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt.

H	EA	E
6 Uhr 45 Min. Nachm.	1	2
6 „ 55 „ „	1	1
7 „ 0 „ „	1	2
7 „ 5 „ „	96	1
7 „ 10 „ „	> 100	2

In 25 Min. Anästhesie.

Versuch No. 24.

Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{8}$ pCt.

H	EA	E
7 Uhr 20 Min. Nachm.	1	5
7 „ 30 „ „	2	5
7 „ 35 „ „	3	7
7 „ 41 „ „	3	7
7 „ 45 „ „	5	6
7 „ 50 „ „	13	6

Keine Anästhesie in 30 Min.

Cocain + Kalium chloratum. 15. 8. 11.

Versuch No. 25. **Cocain 0,75 pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 0 Min. Nachm.	5	5
4 „ 10 „ „	3	4
4 „ 15 „ „	4	4
4 „ 20 „ „	3	6
4 „ 25 „ „	5	5
4 „ 30 „ „	5	6

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 26. **Cocain 1 pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 40 Min. Nachm.	1	6
4 „ 51 „ „	3	5
4 „ 55 „ „	3	5
5 „ 0 „ „	7	4
5 „ 5 „ „	13	6
5 „ 10 „ „	> 100	5

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 27. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{3}$ pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 20 Min. Nachm.	1	4
5 „ 30 „ „	2	4
5 „ 40 „ „	2	3
5 „ 50 „ „	3	4

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 28. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{2}$ pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 55 Min. Nachm.	2	1
6 „ 5 „ „	1	2
6 „ 11 „ „	10	3
6 „ 15 „ „	21	3
6 „ 20 „ „	> 100	5

In 25 Min. Anästhesie.

Versuch No. 29.

Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt.

H	EA	E
6 Uhr 30 Min. Nachm.	1	4
6 „ 40 „ „	5	3
6 „ 45 „ „	3	2
6 „ 50 „ „	2	3
6 „ 55 „ „	1	3
7 „ 0 „ „	> 100	3

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 30.

Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt.

H	EA	E
7 Uhr 15 Min. Nachm.	1	2
7 „ 30 „ „	80	3
7 „ 35 „ „	> 100	3

In 20 Min. Anästhesie.

Cocain + Kalium chloratum. 16. 8. 11.

Versuch No. 31. **Cocain 0,75 pCt.**

H	EA	E
9 Uhr 45 Min. Vorm.	4	11
9 „ 55 „ „	5	8
10 „ 1 „ „	6	7
10 „ 10 „ „	7	6
10 „ 15 „ „	3	7

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 32. **Cocain 1 pCt.**

H	EA	E
10 Uhr 25 Min. Vorm.	3	4
10 „ 35 „ „	4	4
10 „ 40 „ „	4	4
10 „ 45 „ „	> 100	4

In 20 Min. Anästhesie.



Versuch No. 33. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{3}$ pCt.**

H	EA	E
10 Uhr 55 Min. Vorm.	2	9
11 „ 5 „ „	2	4
11 „ 10 „ „	3	4
11 „ 15 „ „	5	5
11 „ 20 „ „	5	5
11 „ 25 „ „	6	5

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 34. **Kal. chlorat. $\frac{0,83}{2}$ pCt.**

H	EA	E
11 Uhr 35 Min. Vorm.	2	3
11 „ 45 „ „	2	3
11 „ 51 „ „	2	2
11 „ 55 „ „	6	4
12 „ 0 „ „	7	3
12 „ 5 „ „	12	2

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 35.

Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt.

H	EA	E
12 Uhr 30 Min. Nachm.	2	6
12 „ 40 „ „	1	5
12 „ 45 „ „	2	5
12 „ 50 „ „	3	3
12 „ 55 „ „	3	2
1 „ 0 „ „	2	4

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 36.

Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt.

H	EA	E
4 Uhr 0 Min. Nachm.	2	9
4 „ 25 „ „	4	4
4 „ 30 „ „	> 100	5

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 37.

Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt.

H	EA	E
4 Uhr 40 Min. Nachm.	2	5
4 „ 50 „ „	2	4
4 „ 55 „ „	1	4
5 „ 0 „ „	1	4
5 „ 5 „ „	2	5
5 „ 10 „ „	> 100	6

In 30 Min. Anästhesie.

Versuch No. 38.

Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt.

H	EA	E
5 Uhr 20 Min. Nachm.	3	1
5 „ 30 „ „	1	8
5 „ 35 „ „	1	8
5 „ 40 „ „	1	3
5 „ 45 „	> 100	8

In 25 Min. Anästhesie.

Cocain + Kalium nitricum. 30. 8. 11.

Versuch No. 39. **Cocain 0,75 pCt.**

H	EA	E
3 Uhr 50 Min. Nachm.	3	13
4 „ 0 „ „	3	8
4 „ 6 „ „	4	10
4 „ 10 „ „	3	10
4 „ 15 „ „	1	10
4 „ 20 „ „	80	8

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 40. **Cocain 1 pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 25 Min. Nachm.	3	5
4 „ 35 „ „	4	4
4 „ 41 „ „	3	3
4 „ 45 „ „	4	4
4 „ 50 „ „	> 100	5

In 25 Min. Anästhesie.

Versuch No. 41. **Kal. nitr. $\frac{1,1}{4}$ pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 5 Min. Nachm.	2	6
5 „ 15 „ „	3	6
5 „ 20 „ „	3	6
5 „ 25 „ „	3	7
5 „ 30 „ „	1	7
5 „ 35 „ „	4	6

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 42. **Kal. nitr. $\frac{1,1}{2}$ pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 45 Min. Nachm.	2	7
5 „ 55 „ „	2	4
6 „ 0 „ „	3	3
6 „ 5 „ „	4	6
6 „ 10 „ „	> 100	7

In 25 Min. Anästhesie.



Versuch No. 43.

Cocain 0,25 + Kal. nitr. $\frac{1,1}{8}$ pCt.

H	EA	E
6 Uhr 25 Min. Nachm.	4	7
6 „ 36 „ „	2	7
6 „ 40 „ „	2	7
6 „ 45 „ „	3	7
6 „ 51 „ „	3	5
6 „ 55 „ „	3	6

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 44.

Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. nitr. $\frac{1,1}{8}$ pCt.

H	EA	E
7 Uhr 20 Min. Nachm.	2	6
7 „ 30 „ „	3	3
7 „ 35 „ „	2	2
7 „ 41 „ „	3	3
7 „ 46 „ „	4	3
7 „ 50 „ „	8	2

Keine Anästhesie in 30 Min.

Novocain + Kalium sulfuricum.

10. 8. 11.

Versuch No. 45. **Novocain 0,5 pCt.**

H	EA	E
3 Uhr 30 Min. Nachm.	4	6
3 „ 40 „ „	7	3
3 „ 45 „ „	9	2
3 „ 50 „ „	10	4
3 „ 55 „ „	15	4
4 „ 0 „ „	18	3

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 46. **Novocain 0,75 pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 10 Min. Nachm.	2	4
4 „ 20 „ „	7	5
4 „ 25 „ „	10	3
4 „ 30 „ „	9	4
4 „ 35 „ „	12	4
4 „ 40 „ „	35	5

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 47. **Novocain 1 pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 50 Min. Nachm.	3	3
4 „ 55 „ „	—	3

In 5 Min. Anästhesie.

Versuch No. 48. **Kal. sulf. $\frac{1,9}{4}$ pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 10 Min. Nachm.	2	6
5 „ 20 „ „	—	5

In 10 Min. Anästhesie.

Versuch No. 49. **Kal. sulf. $\frac{1,9}{8}$ pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 30 Min. Nachm.	1	6
5 „ 40 „ „	2	7
5 „ 45 „ „	3	7
5 „ 51 „ „	4	7
5 „ 55 „ „	> 100	7

In 25 Min. Anästhesie.

Versuch No. 50. **Kal. sulf. $\frac{1,9}{16}$ pCt.**

H	EA	E
6 Uhr 10 Min. Nachm.	3	6
6 „ 20 „ „	2	3
6 „ 30 „ „	3	3
6 „ 40 „ „	3	2

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 51.

Kal. sulf. $\frac{1,9}{32}$ + Novocain $\frac{0,75}{2}$ pCt.

H	EA	E
6 Uhr 50 Min. Nachm.	2	4
7 „ 1 „ „	9	2
7 „ 8 „ „	> 100	3

In 18 Min. Anästhesie.

Versuch No. 52.

Kal. sulf. $\frac{1,9}{32}$ + Novocain $\frac{0,25}{2}$ pCt.

H	EA	E
7 Uhr 25 Min. Nachm.	3	6
7 „ 35 „ „	8	7
7 „ 40 „ „	> 100	6

Anästhesie in 15 Min.

Novocain + Kalium chloratum. 7. 8. 11.

Versuch No. 53. **Novocain 0,5 pCt.**

H	EA	E
3 Uhr 30 Min. Nachm.	2	6
3 „ 41 „ „	3	4
3 „ 45 „ „	2	6
3 „ 50 „ „	4	5
3 „ 55 „ „	3	7
4 „ 0 „ „	3	7

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 54. **Novocain 0,75 pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 5 Min. Nachm.	3	4
4 „ 15 „ „	> 100	4

Anästhesie in 10 Min.

Versuch No. 55. **Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{2}$ **pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 25 Min. Nachm.	5	7
4 „ 35 „ „	5	7
4 „ 40 „ „	6	6
4 „ 45 „ „	8	7
4 „ 50 „ „	> 100	7

Anästhesie in 25 Min.

Versuch No. 56. **Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{4}$ **pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 55 Min. Nachm.	3	6
5 „ 5 „ „	3	3?
5 „ 10 „ „	4	8
5 „ 15 „ „	4	8
5 „ 20 „ „	3	8
5 „ 25 „ „	4	9

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 57.

Novocain 0,25 + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{8}$ **pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 50 Min. Nachm.	2	3
6 „ 0 „ „	4	3
6 „ 5 „ „	2	4
6 „ 10 „ „	5	5
6 „ 15 „ „	6	4
6 „ 20 „ „	5	4

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 58. **Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{3}$ **pCt.**

H	EA	E
6 Uhr 30 Min. Nachm.	1	3
6 „ 40 „ „	4	3
6 „ 45 „ „	5	3
6 „ 50 „ „	7	4
6 „ 55 „ „	> 100	3

Anästhesie in 25 Min.

Versuch No. 59.

Novocain 0,25 + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{8}$ **pCt.**

H	EA	E
7 Uhr 0 Min. Nachm.	1	1
7 „ 10 „ „	1	2
7 „ 15 „ „	1	1
7 „ 21 „ „	1	1
7 „ 25 „ „	1	1
7 „ 30 „ „	1	1

Keine Anästhesie in 30 Min.

Novocain + Kalium chloratum. 9. 8. 11.

Versuch No. 60. **Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{3}$ **pCt.**

H	EA	E
3 Uhr 45 Min. Nachm.	1	9
3 „ 55 „ „	1	6
4 „ 10 „ „	3	8
4 „ 15 „ „	5	9

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 61. **Kal. chlorat.** $\frac{0,83}{2}$ **pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 20 Min. Nachm.	2	5
4 „ 30 „ „	2	4
4 „ 35 „ „	2	4
4 „ 40 „ „	—	6

Anästhesie in 20 Min.



Versuch No. 62. **Novocain 0,5 pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 50 Min. Nachm.	2	3
5 „ 0 „ „	3	6
5 „ 6 „ „	> 100	4

Anästhesie in 16 Min.

Versuch No. 63. **Novocain 0,25 pCt.**

H	EA	E
6 Uhr 30 Min. Nachm.	1	4
6 „ 35 „ „	1	3
6 „ 40 „ „	2	4
6 „ 45 „ „	5	3
6 „ 50 „ „	4	4
6 „ 55 „ „	8	4
7 „ 0 „ „	7	5

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 64.

Novocain $\frac{0,25}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4(!)}$ pCt.

H	EA	E
7 Uhr 20 Min. Nachm.	2	2
7 „ 30 „ „	7	2
7 „ 35 „ „	7	2
7 „ 50 „ „	80	2

Keine Anästhesie in 30 Min.

Novocain + Kalium nitricum. 14. 8. 11.

Versuch No. 65. **Kal. nitr. 1,1 pCt.**

H	EA	E
4 Uhr 45 Min. Nachm.	4	3
4 „ 57 „ „	> 100	3

Anästhesie in 12 Min.

Versuch No. 66. **Kal. nitr. $\frac{1,1}{4}$ pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 5 Min. Nachm.	2	7
5 „ 15 „ „	10	5
5 „ 20 „ „	> 100	5

Anästhesie in 15 Min.

Versuch No. 67. **Kal. nitr. $\frac{1,1}{8}$ pCt.**

H	EA	E
5 Uhr 30 Min. Nachm.	2	10
5 „ 40 „ „	2	10
5 „ 45 „ „	1	10
5 „ 50 „ „	1	10
5 „ 55 „ „	2	8
6 „ 0 „ „	2	8

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 68. **Novocain 0,5 pCt.**

H	EA	E
6 Uhr 10 Min. Nachm.	3	8
6 „ 20 „ „	5	6
6 „ 25 „ „	> 100	5

Anästhesie in 15 Min.

Versuch No. 69. **Novocain 0,25 pCt.**

H	EA	E
6 Uhr 35 Min. Nachm.	2	2
6 „ 45 „ „	3	3
6 „ 50 „ „	3	4
6 „ 55 „ „	4	4
7 „ 5 „ „	4	4

Keine Anästhesie in 30 Min.

Versuch No. 70.

Novocain $\frac{0,25}{2}$ + Kal. nitr. $\frac{1,1}{16}$ pCt.

H	EA	E
7 Uhr 20 Min. Nachm.	1	6
7 „ 30 „ „	3	6
7 „ 35 „ „	3	6
7 „ 40 „ „	3	5
7 „ 45 „ „	5	4
7 „ 50 „ „	4	4

Keine Anästhesie in 30 Min.

Folgende Tabellen stellen die Werthe der Grenzconcentrationen und der Combinationen zusammen; — bedeutet: keine Anästhesie, + Anästhesie. In Klammern sind die Versuchsnummern beigegeben.

Tabelle 14. **Cocain + Antipyrin.**

22. 7. 11.	Cocain 0,5 pCt.	—	(10)
	Antipyrin 2,0 pCt.	—	(12)
	Cocain 0,25 + Antipyrin 1,0 pCt.	—	(13)



Tabelle 15. **Cocain + Kalium sulfuricum.**

18. 7. 11.	Cocain 0,75 pCt.	—	(17)
	Kal. sulf. $\frac{1,9}{8}$ pCt.	—	(15)
	Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. sulf. $\frac{1,9}{16}$ pCt.	+	(18)

Tabelle 16. **Cocain + Kalium chloratum.**

29. 7. 11.	Cocain 0,75 pCt.	—	(21)
	Kal. chlorat. $\frac{0,83}{2}$ pCt.	—	(20)
	Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt.	+	(22)
	Cocain 0,25 + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt.	+	(23)
	Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{8}$ pCt.	—	(24)
15. 8. 11.	Cocain 0,75 pCt.	—	(25)
	Kal. chlorat. $\frac{0,83}{3}$ pCt.	—	(27)
	Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt.	+ +	(29, 30)
16. 8. 11.	Cocain 0,75 pCt.	—	(31)
	Kal. chlorat. $\frac{0,83}{2}$ pCt.	—	(34)
	Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{6}$ pCt. (!)	— + + +	(35—38)

Tabelle 17. **Cocain + Kalium nitricum.**

30. 8. 11.	Cocain 0,75 pCt.	—	(39)
	Kal. nitr. $\frac{1,1}{4}$ pCt.	—	(41)
	Cocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. nitr. $\frac{1,1}{8}$ pCt.	—	(44)

Tabelle 18. **Novocain + Kalium sulfuricum.**

10. 8. 11.	Novocain 0,75 pCt.	—	(46)
	Kal. sulf. $\frac{1,9}{16}$ pCt.	—	(50)
	Novocain $\frac{0,75}{2}$ + Kal. sulf. $\frac{1,9}{32}$ pCt.	+	(51)
	Novocain $\frac{0,25}{2}$ + Kal. sulf. $\frac{1,9}{32}$ pCt.	+	(52)

Tabelle 19. **Novocain + Kalium chloratum.**

7. 8. 11.	Novocain 0,5 pCt.	—	(53)
	Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt.	—	(56)
	Novocain 0,25 + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{8}$ pCt.	— —	(57, 59)



9. 8. 11.	Novocain 0,25 pCt.	—	(63)
	Kal. chlorat. $\frac{0,83}{3}$ pCt.	—	(60)
	Novocain $\frac{0,25}{2}$ + Kal. chlorat. $\frac{0,83}{4}$ pCt. (!)	—	(64)

Tabelle 20. **Novocain + Kalium nitricum.**

14. 8. 11.	Novocain 0,25 pCt.	—	(69)
	Kal. nitr. $\frac{1,1}{8}$ pCt.	—	(67)
	Novocain $\frac{0,25}{2}$ + Kal. nitr. $\frac{1,1}{16}$ pCt.	—	(70)

Bezeichnet man, wie gebräuchlich, die Steigerung der anästhesirenden Kraft einer Combination über die Addition (A) hinaus mit Potencirung (P), so ergibt sich also folgendes Resultat unserer Untersuchung (s. Tabelle 21).

Tabelle 21.

Cocain + Antipyrin	A
Cocain + Kalium sulfuric.	P
Cocain + Kalium chlorat.	P
Cocain + Kalium nitric.	A
Novocain + Kalium sulfur.	P
Novocain + Kalium chlorat.	A
Novocain + Kalium nitric.	A

(N.B. Versuch 35 schien bei der Combination von Cocain + Kalium chloratum für eine einfache Addition zu sprechen; er kann aber hier nicht in Betracht kommen, da in diesem Falle von Kalium chloratum nicht die Hälfte der Grenzdosis 0,83 : 2, sondern die Hälfte von 0,83 : 3 zur Verwendung gekommen war.)

Dies Resultat ist sicher merkwürdig. Potencirung findet sich nur bei 3 von den untersuchten Combinationen, bei Cocain + Kalium sulfuricum, Novocain + Kalium sulfuricum und Cocain + Kalium chloratum. Letzteres ist besonders auffallend, da die Combination von Novocain + Kalium chloratum lediglich Addition ergab. Um hier ganz sicher zu gehen, wurden ausser den mehrfachen Wiederholungen Versuch 35—38 einerseits und Versuch 64 andererseits angestellt. Sie machten durch Abweichen von der Grenzconcentration das gefundene Resultat noch gewisser. Auch konnten wir bei Cocain + Kalium chloratum und Novocain + Kalium sulfuricum unter die Hälften der eben nicht anästhesirenden Grenzdosen hinuntergehen und erhielten doch noch Anästhesie. Am weitestgehenden war die Potencirung dabei bei der Combination von Novocain + Kalium sulfuricum (s. Tabelle 18). Bezeichnen x und y die Grenzconcentrationen, so anästhesirten hier nicht nur $x/2 + y/2$, sondern noch $x/6 + y/2$.

Die Resultate unserer Versuche aus beiden Versuchsperioden stehen zum Theil im Gegensatz zu Angaben, die v. Issekutz[1]) in einer kürzlich erschienenen Arbeit macht. v. Issekutz fand Potencirung bei der Combination von Antipyrin mit Cocain und von Novocain mit Eucain, in beiden Fällen konnten wir nur eine einfache Addition feststellen. Ausser-

1) v. Issekutz, B., Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 145. S. 448. 1912.



dem hat nach v. Issekutz erst eine 6proc. Lösung von Novocain dieselbe anästhesirende Kraft wie eine 3,2proc. Lösung von Eucain, während nach unseren Untersuchungen Eucain um das Mehrfache schwächer ist als Novocain. Diese Unterschiede sind unserer Ansicht nach darauf zurückzuführen, dass v. Issekutz sich in seiner Versuchsanordnung an den Türck'schen Versuch anlehnt. Aehnliche Versuche hatten uns ein Resultat ergeben, das für quantitative Untersuchungen zu ungenau erschien, obwohl wir durch Zerstörung des Hirns und Herzligatur nervöse und circulatorische Einflüsse ausschalteten (z. B. vasomotorische und willkürliche motorische Bewegungen, resorptive Giftwirkung auf das Herz und auf das Rückenmark); v. Issekutz[1]) hat anscheinend diese Vorsichtsmassregeln nicht angewendet.

Untersuchen wir jetzt unsere Resultate in Hinsicht auf Bürgi's Gesetz, dass Körper einer Gruppe sich in ihrer Wirkung nur addiren, Körper verschiedener Gruppen dagegen sich potenciren. Die in der ersten Periode untersuchten Substanzen, Cocain, Novocain, Stovain, Alypin, Eucain, Tropacocain, gehören trotz aller Verschiedenheit im Einzelnen alle zu den Alkaloiden. Wenn also bei Combinationen immer nur Addition nachzuweisen war, so könnte man das als Bestätigung des Gesetzes auffassen. Von der Combination Cocain-Antipyrin hätte man nach Bürgi eigentlich annehmen müssen, dass sie Potencirung zeige, denn in der chemischen Structur und Wirkungsweise sind Aehnlichkeiten nicht zu erkennen, thatsächlich zeigte sie jedoch nur Addition. Noch viel krasser tritt aber diese Abweichung von Bürgi's Gesetz zu Tage bei den Combinationen von Cocain und Novocain mit den drei Kalisalzen. Nach Bürgi hätte hier jedesmal Potencirung eintreten müssen. Thatsächlich geschah das aber nur bei Cocain + Kalium sulfuricum, Cocain + Kalium chloratum, Novocain + Kalium sulfuricum. Eine Combination mit Kalium nitricum ergab nie Potencirung, andererseits auch wieder Novocain + Kalium chloratum nicht.

Man kann also wohl feststellen, dass Bürgi's Gesetz in seiner Allgemeinheit nicht zu Recht besteht.

Eine andere Hypothese zu finden, von der aus die gesammten gefundenen Resultate verständlich wären, ist uns nicht gelungen. Wahrscheinlich kommen bei derartigen Vorgängen die verschiedensten Mechanismen in Frage [s. darüber M. Kochmann[2])].

In der Ablehnung des Bürgi'schen Gesetzes in seiner Allgemeinheit stimmt das Ergebniss unserer Untersuchungen mit dem anderer Autoren überein. So konnten Breslauer und Woker[3]) in Versuchen an Einzelligen, Colpidium colpoda, eine potencirte Wirkung auch bei Combination von Substanzen der gleichen Reihe constatiren, z. B. potencirten sich die Urethane und Alkohole unter sich combinirt ebenso wie einzelne Narcotica der Fettreihe, Alkohol, Aether, Urethan mit einander combinirt.

1) l. c.

2) Koohmann, M., Deutsche med. Wochenschr. S. 1589. 1912.

3) Breslauer, A. und Woker, G., Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 13. S. 282. 1912.



v. Issekutz[1]) konnte in Versuchen am Frosch und Straub[2]) am Warmblüter zeigen, dass die Opiumalkaloide miteinander combinirt z. Th. wenigstens potencirten Synergismus aufweisen (Morphium mit Narcotin oder Papaverin), was sowohl den Anschauungen wie den Untersuchungen Bürgi's widerspricht.

Zusammenfassung.

1. Der Türck'sche Versuch ist trotz der angewandten Vorsichtsmaassregeln ungeeignet für quantitative Untersuchungen über Localanästhetica, da die Resultate zu schwankend sind; dagegen gelingt es mit der geschilderten Versuchsanordnung am N. ischiadicus des Frosches, einheitliche Resultate zu erhalten.
2. Von den gebräuchlichen Localanästheticis hat unter den gegebenen Versuchsbedingungen die stärkste anästhesirende Kraft das Cocain, es folgen Tropacocain, Novocain, Stovain, Alypin, Eucain.
3. Die Kalisalze zeigen eine starke anästhesirende Kraft, während Natrium-, Ammonium- und Magnesiumsalze in isotonischen Lösungen keine Anästhesie hervorriefen.
4. Bei den Combinationen von
   Cocain + Novocain,
   Cocain + Stovain,
   Cocain + Alypin,
   Cocain + Eucain,
   Cocain + Tropacocain,
   Novocain + Stovain,
   Novocain + Alypin,
   Novocain + Eucain,
   Novocain + Tropacocain,
   Stovain + Alypin,
   Stovain + Eucain,
   Stovain + Tropacocain,
   Alypin + Eucain,
   Alypin + Tropacocain,
   Eucain + Tropacocain,
   Cocain + Antipyrin,
   Cocain + Kalium nitricum,
   Novocain + Kalium chloratum,
   Novocain + Kalium nitricum

   konnte lediglich Addition nachgewiesen werden.

   Potencirung zeigten die Combinationen:
   Cocain + Kalium sulfuricum,
   Cocain + Kalium chloratum,
   Novocain + Kalium sulfuricum.
5. Die Resultate stehen nicht im Einklang mit dem Bürgi'schen Gesetz in seiner Allgemeinheit.

1) v. Issekutz, B., Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 145. S. 415. 1912.
2) Straub, W., Münchener med. Wochenschr. S. 1542. 1912.



XXXIV.

Aus der II. medicinischen Klinik der Charité.
(Director: Geheimrath F. Kraus.)

Die Bedeutung der intracutanen Tuberculinreaction für die Diagnose und Prognose der Lungentuberculose.

Von

Max Rosenberg,
Volontärarzt der Klinik.

(Mit 1 Curve im Text.)

22 Jahre sind nunmehr verflossen, seitdem Koch die ersten Berichte über das Tuberculin der Oeffentlichkeit übergab, und wenn auch innerhalb dieser Zeit, nach langen und erbitterten Kämpfen über die Bedeutung und Anwendung des Tuberculins als Heilmittel, eine Einigung bei der Mehrzahl der Kliniker erzielt worden ist, so wird die Tuberculindiagnostik noch häufig recht verschieden gewerthet und von manchen Praktikern ganz unberücksichtigt gelassen, von anderen wieder sehr hoch geschätzt. Darin aber sind sich wohl die Meisten einig, dass wir weit davon entfernt sind, in der Tuberculindiagnostik ein Hilfsmittel zu besitzen, das uns absolut einwandsfreie Resultate liefert und unser therapeutisches Handeln in ganz bestimmte Bahnen zwingt, wie es z. B. für die Wassermann'sche Reaction bei der Syphilis der Fall ist. Eine positive oder negative Tuberculinreaction lässt sich immer nur mit einer gewissen Reserve, immer nur im Einklang mit anderen klinischen Symptomen verwerthen, in den Fällen wenigstens, wo es uns auf die praktisch wichtige Frage ankommt, ob das vorliegende Krankheitsbild tuberculöser Natur ist oder nicht, nicht auf die theoretisch vielleicht interessante Erörterung, ob dieses betreffende Individuum jemals einen tuberculösen Herd in seinem Körper beherbergt hat, mit anderen Worten, ob eine active Tuberculose vorliegt.

Allerdings liefern hier die verschiedenen Arten der Tuberculinreaction verschiedene Resultate, aber keine einzige solche, die man pro oder contra mit absoluter Sicherheit verwerthen könnte. Die zuverlässigsten Ergebnisse giebt wohl das alte Koch'sche Verfahren, die subcutane Injection. Doch wenn man auch hier bei richtiger Dosirung kaum eine negative Reaction bei activer Tuberculose beobachtet, so reagiren anderseits häufig nicht activ Tuberculöse positiv, wie dies z. B. aus den bekannten Untersuchungen von Franz an klinisch gesunden Soldaten hervorgeht. Ferner hat die subcutane Methode zahlreiche Contraindicationen und Unannehmlichkeiten, die ihre Brauchbarkeit in der Praxis einschränkt und die localen Reactionen bevorzugen lässt. Hier kommen im Wesent-



lichen in Betracht die Pirquet'sche Reaction, die Ophthalmoreaction und die Intracutanreaction. Was die cutane Methode anlangt, so ist sie bekanntlich nur in den ersten Lebensjahren von wesentlich diagnostischer Bedeutung, während sie bei älteren Kindern und Erwachsenen bis über 70 pCt. positive Resultate bei klinisch nicht Tuberculösen giebt, sofern man wenigstens die Pirquet'sche Originalmethode mit concentrirtem Tuberculin anwendet. Für die Benutzung verschiedener Tuberculinverdünnungen und Bestimmungen des Tuberculintiters, scheint uns aber, wie wir noch zeigen wollen, die intracutane Methode geeigneter. Die Ophthalmoreaction hat von verschiedenen Seiten eine recht verschiedene Beurtheilung erfahren. Während Calmette mit seinem Präparat bei Tuberculösen in 92 pCt. der Fälle, bei Gesunden in 17 pCt. eine positive Reaction fand, während nach Citron auf 2 pCt. Alttuberculin von den Tuberculösen 80,7 pCt., von den Gesunden nur 2,2 pCt. positiv reagiren, giebt Wolff-Eisner bei Tuberculösen des 1. Stadiums 86 pCt., bei denen des 2. Stadiums nur 60 pCt., bei Gesunden 5—10 pCt. positive Reactionen auf 1 pCt. Tuberculin an. Die Mittheilungen anderer Autoren über die Ophthalmoreaction lauten noch ungünstiger, ja Bandelier und Roepke sind sogar der Ansicht, dass bei beginnenden Spitzenaffectionen, wo die Sicherung der Diagnose besonders wichtig wäre, nur in der Hälfte der Fälle eine positive Reaction auftritt. Ueber unsere eigenen Resultate werden wir noch zu berichten haben. So verschieden also die Ophthalmoreaction auch beurtheilt wird, so wird sie doch wegen ihrer grossen Bequemlichkeit bei Erwachsenen am meisten von allen localen Tuberculinreactionen angewandt.

Die Intracutanreaction endlich ist in Deutschland bisher nur wenig bekannt geworden, während sie sich im Ausland, speciell in Frankreich, schon viele Anhänger erworben hat. Sie besteht eigentlich in der Ausbildung der ältesten, aber mit Unrecht sehr vernachlässigten Localreaction, der von Epstein schon im Jahre 1891 entdeckten, von Escherich so genannten Stichreaction, die in dem Auftreten einer Infiltration des Stichcanales bei subcutaner Tuberculininjection besteht, und die, wie Hamburger an 200 Fällen nachweisen konnte, der Cutanreaction an Empfindlichkeit weit überlegen ist. Die erste Publication über die Intracutanreaction aber stammt erst aus dem Jahre 1908 von Mendel[1]), dem jedoch ein grösseres Material fehlte, um die praktische Brauchbarkeit seiner Methode zu erproben. Noch im gleichen Jahre berichtete Mantoux, unabhängig von der Mendel'schen Publication, der Pariser Académie des Sciences über seine Resultate an 62 Personen mit der „Intradermoréaction", die er späterhin noch erweiterte. Im Jahre 1909 schliesslich führte Römer die gleiche Methode in die Veterinärmedicin ein, wo sie sich trefflich bewährt zu haben scheint. Wie steht es nun mit dem praktischen Werth dieser Methode, welches sind ihre Vorzüge, welches ihre Nachtheile, was leistet sie für die Tuberculosediagnostik und -Prognostik, ist sie anderen Tuberculinreactionen vorzuziehen oder nicht?

1) Med. Klinik. 1908. No. 2.



Zunächst hat diese Methode den Vortheil aller Localreactionen gegenüber der alten Koch'schen subcutanen Methode, dass Allgemein- und Herdreaction bei ihr fehlt, so dass sie auch anwendbar ist bei Fiebernden und bei Localisation des tuberculösen Processes in der Nähe lebenswichtiger Organe und Gewebe, die durch die Herdreaction geschädigt werden könnten; die zweistündliche Messung, die eventuell erforderliche Wiederholung der Injection fällt fort. Vergleichen wir nun die Intracutanreaction mit der Cutan- und Ophthalmoreaction, so hat sie vor dieser voraus, dass sie keinerlei Contraindicationen kennt und sich beliebig oft wiederholen lässt, während uns die Ausführung der Ophthalmoreaction so häufig durch Erkrankungen des äusseren Auges unmöglich gemacht wird und eine etwaige Wiederholung der Reaction nicht immer ungefährlich ist. Die Vortheile, die die Reaction gegenüber der Pirquet'schen Methode hat, bestehen zunächst in der genaueren Dosirungsmöglichkeit. Während wir bei der Cutanreaction nie wissen, wieviel von dem auf den Unterarm geträufelten Tuberculin resorbirt wird und wieviel wir nach einigen Minuten wieder abwischen, können wir bei der Intracutanreaction eine ganz genau abgemessene Menge injiciren; zuweilen allerdings, bei sehr straff gespannten Hautdecken kann es vorkommen, dass kleine Flüssigkeitsmengen durch den Stichcanal wieder nach aussen zurückfliessen, ein Uebelstand, der sich aber meist dadurch vermeiden lässt, dass man einen längeren Stichcanal anlegt und sich eine weniger straffe Hautpartie für die Ausführung der Reaction auswählt; im Allgemeinen ist der Oberschenkel geeigneter als der Arm, auch die Haut des Rückens kommt in Betracht. Ferner erfordert die intracutane Methode bedeutend geringere Tuberculinmengen als die cutane und die conjunctivale Reaction, was einerseits materielle Vortheile bietet, andererseits viel weniger Tuberculin in den Körper einzuführen zwingt. Vor allem aber ist es durch die Arbeiten von Mantoux, Aptekmant, Hutinel, Lepinay, Möller, Monti und George Evans für die Intracutanreaction, und von Hamburger, Monti und Reuschel für die Stichreaction bewiesen — und auch wir konnten uns in einigen Fällen von der Richtigkeit dieser Thatsache überzeugen —, dass die intracutane Methode die cutane an Empfindlichkeit bei weitem übertrifft.

Daher kommt es auch, dass wir bei der Intracutanreaction nicht mit concentrirtem Tuberculin arbeiten können, weil wir hier zu starke Reactionen erhalten würden, sondern ziemlich schwache Verdünnungen benutzen müssen. Die Frage ist nur die, welche Verdünnung man anwenden soll, und ferner, was ja praktisch für uns die Hauptsache ist, ob es eine solche Verdünnung giebt, bei der nur activ Tuberculöse positiv reagiren und nicht die grosse Zahl derjenigen Individuen, die früher mal irgendwo im Körper einen kleinen, längst ausgeheilten tuberculösen Herd gehabt haben, aber klinisch durchaus als tuberculosefrei betrachtet werden müssen.

Diese Möglichkeit scheint a priori nicht ausgeschlossen. Voraussetzung dafür ist nur, dass die activen Tuberculosen überhaupt eine stärkere Reaction geben als diejenigen Fälle, die wohl früher mit dem Tuberkelbacillus in Berührung gekommen, aber seiner nach kurzem Kampfe



Herr geworden sind, und dass dies, wenigstens im Allgemeinen, der Fall ist, haben Ellermann, Erlandsen und Petersen in ihren schönen Untersuchungen bewiesen. Diese Autoren konnten zeigen, dass der Tuberculintiter des Organismus, d. h. diejenige Tuberculinverdünnung, die noch gerade eine positive Cutanreaction auslöst, bei den sicher activ Tuberculösen (mit Ausnahme der progressen Falle), weit höher ist als bei den Suspecten und bei diesen wieder bedeutend höher als bei den klinisch Tuberculosefreien. Diese Untersuchungen sind dann noch von anderen Autoren mit dem gleichen Erfolge angestellt worden, und auch wir fanden sie, wenigstens in dieser allgemeinen Form, bestätigt. Da nun also der Titer bei den Tuberculösen höher ist, als bei den Suspecten und Tuberculosefreien, so wäre es möglich, dass sich eine Tuberculinverdünnung finden liesse, bei der diese negativ, jene aber noch positiv reagiren. Nun ist aber, wie wir zeigten, die Intracutanreaction empfindlicher als die cutane; sie zeigt in Fällen von sicherer Tuberculose, wo diese versagt, noch positive Resultate, und daher scheint es von vornherein aussichtsreicher, sich der intracutanen Methode zu bedienen, um die Reactionsstärke des Organismus auszutitriren.

Die Autoren, die bisher die Intracutanreaction anwandten, injicirten meist einen Tropfen einer Alt-Tuberculinverdünnung 1 : 1000 (Mendel) oder 1 : 5000 (Mantoux). Da nun aber ein Tropfen eine sehr ungenaue Volumenangabe ist, und wir gerade in der Genauigkeit der verwendeten Tuberculinmenge einen Hauptvorzug der Intracutanreaction sahen, so habe ich stets $^1/_{10}$ einer genau graduirten, 1 ccm fassenden Spritze als Injectionsmenge gewählt. Die Concentrationen entschloss ich mich, nach einigen orientirenden Vorversuchen in der Stärke von 1 : 5000, 1 : 10000, 1 : 50000 und 1 : 100000 zu wählen, sodass also $^1/_{50000}$, $^1/_{100000}$, $^1/_{500000}$ und $^1/_{1000000}$ ccm Alt-Tuberculin (Höchst) injicirt wurde.

Bevor ich nun auf die Resultate meiner Untersuchungen eingehe, möchte ich zunächst Einiges über die Technik der Reaction sagen, da sie nicht ganz einfach ist und leicht Fehler, die hier begangen werden, dazu führen, die Reaction in Misscredit zu setzen. So hat z. B. Sorgo behauptet, dass die Hautreaction auf Tuberculin, ebenso wie auf andere Giftstoffe, auf einer gemeinsamen unspecifischen Ursache, auf einer gesteigerten Ueberempfindlichkeit des Hautorgans Tuberculöser beruhe. Aber Zieler konnte nachweisen, dass man solche positiven Reactionen nicht nur mit verschiedenen Toxinen, sondern auch mit physiologischer Kochsalzlösung erhalten kann, wenn man nämlich Spritzen und Canülen benutzt, die schon zur Einspritzung von Tuberculin gebraucht worden sind. Durch diese Thatsachen sind die Einwände Sorgo's widerlegt worden und die Specifität der Intracutanreaction, die auch Kraus und Volk nach ihren Versuchen am Meerschweinchen für erwiesen halten, wahrscheinlich gemacht. Im gleichen Sinne zu verwerthen ist eine jüngst erschienene Arbeit von Lüdke und Sturm; diese Autoren fanden, dass bei Tuberculösen, die mit verschiedenen differenten Bacillenextracten (Typhus, Coli, Dysenterie, Streptococcus) in 10—100 facher Menge der diagnostischen Tuberculindosen subcutan gespritzt wurden, wohl in etwa 20 pCt. eine geringe Temperatursteigerung, die bei Wiederholung der



gleichen Dosis meist fehlte, nie aber irgend welche Herd- oder Stichreactionen auftraten. Dass man hingegen mit solchen Extracten und selbst mit Kochsalzlösung positive Stichreactionen bei Tuberculösen findet, wenn man eine sonst für Tuberculininjectionen bestimmte Spritze benutzt, hat schon Hamburger festgestellt. Auch ich wunderte mich in einem Falle, dass ich nach der Injection physiologischer Kochsalzlösung eine starke Reaction bei einem Tuberkulösen erhielt; später stellte sich dann heraus, dass ich versehentlich zu dieser Injection eine Spritze benutzt hatte, mit der ich sonst eine Tuberculinverdünnung einzuspritzen pflegte. Wenn man bedenkt, dass die Intracutan- bezw. Stichreaction bei vielen Personen schon bei einem $^{1}/_{10000000}$ ccm Tuberculin einen positiven Ausfall giebt, wird man sich über das Vorkommen solcher, auf den ersten Blick sonderbarer Reactionen nicht wundern. Es ist daher für die Ausführungen der Intracutanreaction zunächst erforderlich, dass man für jede Tuberculinconcentration eine eigene genau graduirte Spritze und Canüle benutzt, die früher nie zur Einspritzung stärkerer Concentrationen gedient hat. Den Einstich in die Haut muss man so vornehmen, dass man die Spritze möglichst wagrecht resp. parallel zur Hautoberfläche hält, um die Flüssigkeit intracutan und nicht subcutan zu injiciren; ferner ist es zweckmässig, um ein Zurückfliessen kleiner Flüssigkeitsmengen zu verhindern, den Stichcanal nicht zu kurz anzulegen, womit natürlich die Schwierigkeit, sich nicht in die Schichten der Subcutis zu verlieren, wächst. Der Beweis dafür, dass die Injection gut gelungen ist, ist das Auftreten einer fünf- bis zehnpfennigstückgrossen, im ersten Moment etwas schmerzhaften Quaddel, wie sie ja auch bei der ähnlich ausgeführten Schleich'schen Infiltrationsanästhesie entsteht. Im Anfang wird man auf einige Versager rechnen müssen, und diese etwas grössere technische Schwierigkeit, die sich aber durch einige Uebung leicht überwinden lässt, sowie das geringe Schmerzgefühl[1]), das bei empfindlichen Individuen im Moment der Injection für kurze Zeit auftritt, bilden die einzigen Nachtheile der Reaction gegenüber der Pirquet'schen Methode.

Bald nach der Injection entwickelt sich eine Infiltration, die mehr und mehr zunimmt, um, wenn es sich um eine positive Reaction handelt, nach 36 bis 60, meist aber nach 48 Stunden ihren Höhepunkt zu erreichen. Um die rein traumatische Reaction von der specifischen Tuberculinreaction zu trennen, empfiehlt es sich, bei jedem Versuch eine Quaddel mit physiologischer Kochsalzlösung anzulegen und erst nach dem völligen Abklingen dieser rein traumatischen Reaction, die meist nach 48, selten erst nach 60 Stunden verschwunden ist, über den Ausfall der Tuberculinreaction zu entscheiden. Während die durch Kochsalzlösung hervorgerufene Infiltration nur gering ist, kann die specifische eine recht beträchtliche Stärke annehmen und ist, wenn auch in allmählich abnehmender Intensität, bisweilen nach Wochen und Monaten nachweisbar. In seltenen Fällen werden die die intracutane Infiltration begleitenden cutanen Entzündungserscheinungen sehr heftig, sodass der entzündliche

1) Anm. b. d. Correctur: Durch Benutzung ganz feiner Canülen, wie sie beispielsweise für intravenöse Injectionen bei Mäusen benutzt werden, gelingt es, die intracutane Injection völlig schmerzlos auszuführen.



Hof bis zu Handtellergrösse anwachsen kann, ohne dass aber sein Umfang der Intensität der Infiltration, die den eigentlichen Maasstab für die Stärke der Reaction bildet, proportional verliefe. Doch geht diese Entzündung stets, ohne Schaden anzurichten — eine Abscedirung habe ich nie beobachtet — wieder zurück, und auch sonst habe ich ausser leichten Temperatursteigerungen auf 38° in 2 Fällen nie nachtheilige Folgen der Intracutanreaction gesehen.

Wenn wir nun auf die Frage der Specifität der Intracutanreaction näher eingehen und ihre praktischen Ergebnisse prüfen wollen, so werden wir diese speciell mit denen der Cutan- und Ophthalmoreaction in Parallele setzen müssen. Cutan- und Intracutanreaction sind schon von einer ganzen Anzahl Autoren in dieser Hinsicht verglichen worden und haben, wie schon gesagt, zu dem Ergebnisse geführt, dass die Intracutanreaction bei Weitem empfindlicher ist. So berichtet Mantoux, dass bei 52 Kindern Cutan- und Intracutanreaction in 27 Fällen beide positiv ausfielen, in 8 Fällen war der Pirquet negativ oder zweifelhaft, während die Intracutanreaction ein deutlich positives Resultat ergab, und bei dreien dieser Patienten deckte die spätere Section tuberculöse Erkrankungen auf. Die Intracutanreaction aber versagte nur in 2 Fällen (tuberculöse Pneumonie und Meningitis), in denen starke Kachexie bestand. In einer weiteren grösseren Untersuchungsreihe fand Mantoux, dass bei 498 sicher Tuberculösen nur 428mal der Pirquet, stets aber die Intracutanreaction positiv war. Das Umgekehrte, negative Intracutanreaction bei positivem Pirquet, hat weder er noch andere Autoren beobachtet, sodass Mantoux zu dem Schlusse kommt: eine negative Intracutanreaction (mit 1 Tropfen einer Tuberculinverdünnung 1 : 5000) schliesst Tuberculose aus, wenn es sich nicht um kachektische oder moribunde Individuen, Masern- und vielleicht auch Blatternkranke handelt. Mace de Lepinay fand bei 7 unter 150 Fällen eine Incongruenz zwischen Cutan- und Intracutanreaction, und zwar so, dass diese positiv, jene negativ ausfiel; bei allen bestätigte Section oder klinischer Verlauf, dass Tuberculose vorlag. Andere Autoren fanden ähnliche Ergebnisse und kommen zu dem gleichen Resultat, dass die Intracutanreaction wegen ihrer grösseren Empfindlichkeit den Vorzug vor der cutanen verdient.

Wenn wir also demnach über das Verhältniss dieser beiden Reactionen genügend orientirt sind, so fehlen bisher grössere, systematische Untersuchungen, die den Werth der Intracutan- mit dem der Ophthalmoreaction vergleichen. Diese Lücke auszufüllen war um so verlockender, als die Ophthalmoreaction wohl im Allgemeinen die heute gebräuchlichste locale Tuberculinreaction ist, die aber doch, wie schon gezeigt, oft nur wenig befriedigende Resultate liefert, oft wegen Augenerkrankung oder einer anderen Contraindication nicht anwendbar ist und deshalb ein besseres Verfahren oder wenigstens einen gleichwerthigen Ersatz nöthig macht. Ich habe deshalb auf Veranlassung von Herrn Dr. Citron eine systematische Vergleichung beider Reactionen an dem Material der 2. medicinischen Klinik und Poliklinik der Charité vorgenommen.

Die Zahl der bisher untersuchten Patienten beträgt 250; bei allen wurde die Intracutan-, bei 161 die Ophthalmoreaction vorgenommen. Unter den 250 Fällen befanden sich nun:



Tabelle I[1].

Tb-freie	67	26,8 pCt.
Suspecte	61	24,4 „
Tb I—III	109	43,6 „
{ Tb I	59	23,6 „
{ Tb II	35	14,0 „
{ Tb III	15	6,0 „
geheilte Tb	12	5,2 „
Summa	250	100,0 pCt.

Die überwiegende Mehrzahl der activen Tuberculösen litt nur an Lungentuberculose. Bei einigen Fällen des 1. und 2. Stadiums bestand ausserdem noch tuberculöse Pleuritis oder Enteritis, bei einigen anderen tuberculöse Entzündungen der Knochen und Gelenke. Bei einigen Fällen des 3. Stadiums schliesslich lag ausser der Lungen- auch Larynxtuberculose vor. 3 Scrophulo-Tuberculosen, die, wie bekanntlich conjunctival, so auch intracutan sehr stark reagirten, wurden dem 1. Stadium zugeordnet, 2 Fälle von tuberculöser Meningitis, die 4 bezw. 5 Tage ante exitum untersucht wurden und eine völlig negative Ophthalmo- und Intracutanreaction gaben, dem 3. Stadium. Von diesen verschiedenen Kategorien wurde die Intracutanreaction geprüft auf $^1/_{50\,000}$ und $^1/_{500\,000}$ ccm Tuberculin bei allen Fällen, auf $^1/_{100\,000}$ ccm bei etwa 60 pCt. und auf $^1/_{1\,000\,000}$ ccm bei etwa 40 pCt. der Fälle. Das Nähere zeigt die Tab. II.

Tabelle II.

Es wurden untersucht auf	$^1/_{50\,000}$		$^1/_{100\,000}$		$^1/_{500\,000}$		$^1/_{1\,000\,000}$ ccm T	
Tb-freie	67	100 pCt.	46	68,7 pCt.	67	100 pCt.	21	31,3 pCt.
Suspekte	61		34	55,7 „	61		27	44,3 „
Tb I—III	109		63	57,8 „	109		48	44,0 „
{ Tb I	59		34	57,6 „	59		25	42,4 „
{ Tb II	35		17	48,6 „	35		18	51,4 „
{ Tb III	15		12	80.0 „	15		5	33,3 „
geheilte Tb	13		8	61,5 „	13		5	38,5 „
Summa	250	100 pCt.	151	60,4 pCt.	250	100 pCt.	101	40,4 pCt.

Die Ophthalmoreaction wurde vorgenommen bei 64 pCt. der Fälle und zwar bei

Tabelle III.

Tb-freien	36	53,7 pCt.
Suspecten	40	65,6 „
Tb I—III	76	69,7 „
{ Tb I	37	62,7 „
{ Tb II	26	74,3 „
{ Tb III	13	86,7 „
geheilte Tb	9	69,2 „
Summa	161	64,4 pCt.

1) In dieser und den folgenden Tabellen bedeuten Tb-freie Kranke, die keinerlei klinische Zeichen einer bestehenden oder überstandenen Tuberculose darboten, TbI sind Tuberculöse im 1. Stadium des Turban-Gerhardt'schen Schemas. Die geheilten Tb sind ausschliesslich Patienten, die früher an Lungentuberculose litten und deren Krankheitsprocess nach allen klinischen Anzeichen zur Ausheilung gekommen war, aber nach anamnestischen Angaben noch vor 2—3 Jahren activ war.



Die Intracutanreaction ergab folgende Resultate:

Tabelle IV.

auf	Es reagirten intracutan							
	positiv				negativ			
	$^1/_{50000}$	$^1/_{100000}$	$^1/_{500000}$	$^1/_{1000000}$	$^1/_{50000}$	$^1/_{100000}$	$^1/_{500000}$	$^1/_{1000000}$ ccm T
Tb-freie. .	42	23	17	5	25	23	50	16
Suspecte .	52	24	30	7	9	10	31	20
Tb I u. II .	94	50	88	35	0	1	6	8
{ Tb I . .	59	33	55	20	0	1	4	5
{ Tb II . .	35	17	33	15	0	0	2	3
Tb III. . .	9	5	6	2	6	7	9	3
geheilte Tb	13	7	9	2	0	1	4	3
Summa	210	109	150	51	40	42	100	50

Drücken wir nun diese Zahlen in Procenten aus, so ergiebt sich:

Tabelle V.

auf	Es reagirten intracutan							
	positiv				negativ			
	$^1/_{50000}$	$^1/_{100000}$	$^1/_{500000}$	$^1/_{1000000}$	$^1/_{50000}$	$^1/_{100000}$	$^1/_{500000}$	$^1/_{1000000}$ ccm T
	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.
Tb-freie. .	62,7	50,0	25,4	23,8	37,3	50,0	74,6	76,2
Suspecte .	85,2	70,6	49,2	25,2	14,8	29,4	50,8	74,1
Tb I u. II .	100,0	98,6	93,8	81,7	0	1,4	6,2	18,3
{ Tb I . .	100,0	97,1	93,2	80,0	0	2,9	6,8	20,0
{ Tb II . .	100,0	100,0	94,3	83,3	0	0	5,7	16,0
Tb III. . .	60,0	47,7	40,0	40,0	40,0	58,3	60,0	60,0
geheilte Tb	100,0	87,5	69,2	40,0	0	12,5	30,8	60,0
Summa	84,0	72,2	60,0	50,5	16,0	27,8	40,0	49,5

Aus dieser Tabelle lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Auf $^1/_{50000}$ ccm Tuberculin geben alle activen Tuberculösen, mit Ausnahme der Kachektischen des 3. Stadiums, eine positive Intracutanreaction. Eine negative Reaction bei dieser Verdünnung schliesst also eine active Tuberculose, ausser wenn Kachexie vorliegt, mit Sicherheit aus. Andererseits reagiren aber noch 62,7 pCt. der klinisch Tuberculosefreien auch positiv, sodass der positive Ausfall der Reaction hier nicht zu verwerthen ist. Bei der nächstfolgenden Dose $^1/_{100000}$ ccm Tuberculin reagiren alle Tuberculösen des 2. Stadiums auch positiv, während 1 Fall des 1. Stadiums negativ blieb. Es handelte sich hier um eine beiderseitige Spitzenaffection, die sich aber bald auf alle Lungenlappen ausdehnte und einen äusserst rasch progredienten, ungünstigen Verlauf nahm. Aber auch noch bei dieser Tuberculinmenge geben die Hälfte der Tuberculosefreien eine positive Reaction, sodass sich diese Concentration noch weniger brauchbar erweist als die vorige und in Folge dessen bei dem letzten Hundert der untersuchten Fälle nicht mehr angewendet wurde.

Auf $^1/_{500000}$ ccm reagiren noch 93—94 pCt. der Tuberculösen des 1. und 2. Stadiums und nur noch 25 pCt. der Tuberculosefreien positiv. Es spricht hier also eine positive Reaction schon mit einer gewissen



Wahrscheinlichkeit für Tuberculose, während eine negative Reaction mit recht grosser Wahrscheinlichkeit dagegen spricht. Es kommt nun noch ein Moment hinzu, das den Werth der Reaction mit $^1/_{500\,000}$ ccm Tuberculin wesentlich erhöht. Während uns nämlich, wie schon erwähnt, die Annahme Sorgo's, dass bei den Tuberculösen eine erhöhte Giftempfindlichkeit des Hautorgans besteht, nicht zuzutreffen scheint, sind wir geneigt, eine solche für die rheumatischen Diathesen anzunehmen, da wir bei solchen Patienten fast ausnahmslos, ohne dass sich irgend ein tuberculöser Herd nachweisen liess, eine starke Reaction auf Tuberculin fanden, wie dies die folgende Tabelle illustrirt:

Tabelle VI.

Es reagirten positiv auf	$^1/_{50\,000}$	$^1/_{100\,000}$	$^1/_{500\,000}$	$^1/_{1\,000\,000}$ ccm T
Rheumatiker[1]	17 (95 pCt.)	13 (86,7 pCt.)	14 (77,8 pCt.)	3 (60 pCt.)

Untersuchen wir nun wieviel Procent positive Fälle diejenigen Tuberculosefreien, die an keiner rheumatischen Affection leiden, ergeben, und vergleichen wir sie mit den eben gefundenen Resultaten, so ergiebt sich:

Tabelle VII.

Es reagirten positiv auf	$^1/_{50\,000}$	$^1/_{100\,000}$	$^1/_{500\,000}$	$^1/_{1\,000\,000}$ ccm T
Tb-freie Rheumatiker . . .	95 pCt.	86,7 pCt.	77,8 pCt.	60,0 pCt.
Tb-freie ohne rheumatische Affection	51 „	31,3 „	6,1 „	14,3 „

Wir sehen also, dass die Patienten mit rheumatischer Diathese, die klinisch keine Symptome von Tuberculose darboten, auf $^1/_{50\,000}$, $^1/_{100\,000}$ und $^1/_{500\,000}$ ccm Tuberculin in einem weit höheren Procentsatz positiv reagiren, als der Rest der tuberculosefreien Individuen. Dass auf $^1/_{1\,000\,000}$ ccm Tuberculin aber scheinbar mehr Patienten ohne rheumatische Affection positiv reagiren als auf $^1/_{500\,000}$, liegt daran, dass hier nur 5 einschlägige Fälle untersucht worden sind, und deshalb die Procentzahlen naturgemäss cum grano salis verstanden sein müssen.

Es liegt nun der Gedanke nahe, und diese Vermuthung ist auch schon von anderer Seite ausgesprochen worden, dass die Hautüberempfindlichkeit nicht an die rheumatische Diathese, sondern an das sie event. begleitende Fieber gebunden ist, dass mit anderen Worten Fiebernde eine stärkere Intracutanreaction geben als Kranke mit normaler Temperatur. Dass dem aber nicht so ist, beweist die folgende Tabelle, in der die fiebernden und nicht fiebernden Fälle der von uns untersuchten Gruppen zusammengestellt sind.

1) Unter diesem Sammelnamen fasse ich diejenigen Patienten zusammen, die an Angina follicularis, Arthritis acuta oder chronica und Muskelrheumatismus litten, und zwar von der letzten Gattung nur diejenigen, die den Rheumatismus als Haupt- und nicht als Nebenbefund darboten.



Tabelle VIII.

Es reagirten positiv auf	$^1/_{50\,000}$	$^1/_{100\,000}$	$^1/_{500\,000}$	$^1/_{1\,000\,000}$ ccm T
fiebernde Tb-freie	66,7 pCt.	50,0 pCt.	25,0 pCt.	— pCt.
nicht fiebernde Tb-freie . .	61,3 „	50,0 „	26,3 „	23,8 „
fiebernde Suspecte	80,7 „	60,0 „	50,0 „	25,0 „
nicht fiebernde Suspecte .	90,3 „	75,0 „	53,2 „	25,2 „
fiebernde Tb	86,7 „	71,3 „	68,9 „	50,0 „
nicht fiebernde Tb.	97,5 „	90,0 „	89,8 „	80,0 „

Kehren wir nunmehr nach diesen Abschweifungen zur Specifität der Intracutanreaction mit $^1/_{500\,000}$ ccm Tuberculin zurück, so ergiebt sich aus den Tab. V und VII Folgendes: Die Intracutanreaction ist mit dieser Tuberculinverdünnung bei activen Tuberculösen positiv in 93—94 pCt. der Fälle, bei Patienten, die keine Symptome einer bestehenden oder abgelaufenen tuberculösen Erkrankung bieten, in 25 pCt., und wenn sich eine der genannten rheumatischen Affectionen ausschliessen lässt, nur in 6,1 pCt. Es muss also in solchem Falle eine positive Reaction mit grosser Wahrscheinlichkeit für Tuberculose verwerthet werden. Einen Aufschluss über die Activität oder Inactivität einer event. auscultatorisch oder percutorisch festgestellten Lungenveränderung giebt diese Tuberculinverdünnung fast ebenso wenig als die vorigen, da die klinisch zur Heilung gelangten Lungenprocesse in einem nicht wesentlich geringeren Procentsatz eine positive Reaction aufweisen, als die noch fortschreitenden Infectionen.

Betrachten wir schliesslich noch die Resultate, die mit $^1/_{1\,000\,000}$ ccm Tuberculin gefunden wurden (Tab. V), so sehen wir, dass hier die Procentzahl der positiv reagirenden Tuderculösen des 1. und 2. Stadiums von 93—94 pCt. auf 80—83 pCt. gesunken ist, während sie bei den Tuberculosefreien nicht wesentlich abgenommen hat, sodass wir dieser Verdünnung keine wesentlich diagnostische Bedeutung beimessen können. Allenfalls könnten wir noch feststellen, dass diejenigen Lungentuberculosen, die klinisch geheilt schienen, nur halb so oft eine positive Reaction geben, als die activen des 1. und 2. Stadiums.

Wenn wir also nunmehr das bisherige Ergebniss resumiren, so fanden wir, dass die negative Intracutanreaction mit $^1/_{50\,000}$ ccm Tuberculin active Tuberculose ausschliesst, ausser wenn Kachexie vorliegt, während eine positive Reaction auf $^1/_{500\,000}$ ccm Tuberculin eine bestehende active oder vor nicht langer Zeit geheilte Tuberculose um so wahrscheinlicher macht, je sicherer sich das Bestehen einer rheumatischen Affection ausschliessen lässt. Eine Unterscheidung zwischen activer und inactiver Lungentuberculose ist nur bei $^1/_{1\,000\,000}$ ccm Tuberculin mit einer ziemlich geringen Wahrscheinlichkeit möglich.

Was nun den Vergleich mit der Pirquet'schen Reaction anlangt, so sind die Beobachtungen anderer Autoren schon mitgetheilt worden; ich möchte hier nur nebenbei bemerken, dass in meinen Fällen 5 Mal der Pirquet gemacht wurde. In 3 Fällen, in denen er positiv war, gab auch die Intracutanreaction bis zu $^1/_{500\,000}$ resp. $^1/_{1\,000\,000}$ ccm Tuberculin ein positives Resultat; in 2 Fällen, in denen er negativ blieb, war die Intracutanreaction 1 Mal bis $^1/_{50\,000}$ ccm Tuberculin positiv, 1 Mal negativ.



Setzen wir nunmehr zu den Ergebnissen der Intracutanreaction in Parallele diejenigen der Ophthalmoreaction, wie sie die folgende Tabelle illustrirt:

Tabelle IX.

	O. R. +	O. R. —
Tb-freie	6 (16,7 pCt.)	30 (83,3 pCt.)
Suspecte	17 (41,0 „)	23 (59,0 „)
Tb I u. II	50 (82,4 „)	13 (17,6 „)
{ Tb I	24 (64,9 „)	13 (35,1 „)
{ Tb II	26 (100 „)	0 (—)
Tb III	17 (41,0 „)	23 (59,0 „)
geheilte Tb	5 (55,6 „)	4 (44,4 „)
Summa	86 (53,4 pCt.)	75 (46,6 pCt.)

Es zeigt sich, dass Tuberculosefreie in 16,7 pCt. eine positive Reaction geben; eine Ueberempfindlichkeit der Conjunctivalschleimhaut wie der äusseren Haut bei Rheumatikern liess sich hier bei irgend welchen bestimmten Krankheitsgruppen nicht nachweisen. Von den Tuberculösen liefern, wie bei der Intracutanreaction, die günstigsten Ergebnisse diejenigen des 2. Stadiums, die ausnahmslos positiv reagirten; die Fälle des 1. Stadiums hingegen haben recht ungünstige Resultate gezeigt, indem nur 64,9 pCt. positiv reagirten. Die Hauptmenge der Versager bezieht sich hier auf die beginnenden Spitzenaffectionen, bei denen auch Bandelier und Roepke nur 50 pCt. positive Reactionen fanden. Was die klinisch geheilten Lungentuberculosen anlangt, so ist, wie bei der Intracutanreaction, der Procentsatz der positiv reagirenden Fälle nicht erheblich niedriger, als der der activen Tuberculosen.

Wir stellen nun in Tab. X noch einmal alle Tuberculosefreien, dieselben mit Ausschluss der Rheumatiker und die Tuberculösen des 1. und 2. Stadiums zusammen, um die Ergebnisse der Intracutanreaction auf $^1/_{50\,000}$ und $^1/_{500\,000}$ ccm Tuberculin mit denen der Ophthalmoreaction auf 1 Tropfen 2 pCt. Tuberculin zu vergleichen.

Tabelle X.

Es reagirten positiv in pCt.	I.-R. auf $^1/_{50\,000}$	I.-R auf $^1/_{500\,000}$ ccm T	O. R.
Tb-freie	62,7	25,4	16,7
Tb-freie mit Ausschluss der Rheumatiker	51,0	6,5	16,3
Tb I u. II	100,0	93,8	82,5
geheilte Tb	100,0	69,2	55,6

Die geringste Zahl positiver Fälle bei den Tuberculosefreien liefert also die Ophthalmoreaction, bei Ausschluss der Rheumatiker aber die Intracutanreaction mit $^1/_{500\,000}$ ccm Tuberculin. Bei den Tuberculösen reagiren auf die gleiche Dosis 93,8 pCt. intracutan, conjunctival nur 82,5 pCt. positiv. Und zwar sind es hier gerade die beginnenden geschlossenen Tuberculosen, bei denen die Ophthalmoreaction versagt, während die Intracutanreaction gute Resultate liefert. Wir stellen die Ergebnisse beider Reactionen bei diesen Fällen in Tab. XI zusammen:

Tabelle XI.

Es reagirten positiv in pCt.	con-junctival	intracutan auf			
		$^1/_{50\,000}$	$^1/_{100\,000}$	$^1/_{500\,000}$	$^1/_{1\,000\,000}$ ccm T
beginnende geschlossene Tb	56,0	100,0	95,5	92,5	88,9
Nicht-Tb	16,7	62,7	50,0	25,4	23,8
Nicht-Tb mit Ausschluss der Rheumatiker . . .	16,3	51,0	31,3	6,1	14,3

Man sieht also, dass gerade die Fälle mit beginnender Spitzenaffection, bei denen wir am häufigsten die Tuberculindiagnostik zu Rathe zu ziehen pflegen, uns eine Intracutanreaction mit $^1/_{50\,000}$ und $^1/_{500\,000}$ ccm Tuberculin Zuverlässigeres leistet, als die Ophthalmoreaction.

Die Frage, ob ein klinisch erhobener Lungenbefund auf eine active oder inactive Tuberculose schliessen lässt, beantwortet uns keine der beiden Ractionen zuverlässig (Tab. X).

Ziehen wir also das Facit unseres Vergleiches, so müssen wir sagen: Eine negative Intracutanreaction mit $^1/_{50\,000}$ ccm Tuberculin spricht mit Sicherheit, ausser bei Kachexie, gegen active Tuberculose, eine negative Ophthalmoreaction nur mit Wahrscheinlichkeit. Bei Ausschluss eines rheumatischen Leidens spricht eine positive Intracutanreaction mit $^1/_{500\,000}$ ccm Tuberculin, sonst eine positive Ophthalmoreaction mit grösserer Wahrscheinlichkeit für active Tuberculose.

Was nun schliesslich die prognostischen Schlüsse anlangt, die sich aus der Intracutanreaction ziehen lassen, so gilt hier ungefähr das Gleiche wie bei den anderen Localreactionen. Im Allgemeinen ist die Prognose eines Tuberculösen um so günstiger, auf je geringere Tuberculin-Concentrationen er reagirt, und umgekehrt. Im Besonderen sind diejenigen activen Tuberculosen, die auf $^1/_{500\,000}$ ccm Tuberculin eine negative Reaction geben, meist als prognostisch ungünstig zu betrachten, wenn wohl auch hier Ausnahmen vorkommen mögen. Es darf aber dabei nicht vergessen werden, dass nach oder während einer Tuberculincur der Organismus, wie es Jochmann für den Pirquet feststellen konnte, auch auf die Intracutanreaction schwächer als sonst reagirt, und dass solche Reactionen natürlich prognostisch ganz anders gewerthet werden müssen[1]). Eine Dauerreaction, die Wochen oder gar Monate nachweisbar bleibt, ist von guter Prognose und findet sich hauptsächlich in solchen Fällen, wo eine Lungentuberculose in Heilung begriffen ist.

Im Uebrigen ergiebt sich aus unseren Tabellen, dass wir im Grossen und Ganzen die Angaben von Ellermann, Erlandsen und Petersen über den Tuberculintiter bestätigen können, wenn wir auch keine genaue Berechnung desselben vornahmen, da neuere Nachuntersuchungen (Lossen, Kögel) das von diesen Autoren aufgestellte Gesetz im Einzelnen nicht völlig bestätigen konnten und uns die Stärke der Reaction auf die von uns verwandten Tuberculindosen schliesslich die gleichen diagnostischen und prognostischen Schlüsse gestattete, als die umständliche Titerberech-

1) Diese Thatsache ist auch experimentell am Meerschweinchen von Hamburger, Schick und Novotny und Kraus und Volk bestätigt worden.



nung. Ellermann und Erlandsen haben den Tuberculintiter aus der Grösse der Papeln berechnet, die sie bei 4 verschiedenen, im Verhältniss einer geometrischen Reihe zueinander stehenden Tuberculinverdünnungen erhielten. Da nun bei der intracutanen Tuberculinreaction keine cutanen Papeln, sondern intracutane Infiltrate entstehen, habe ich zu deren Messung ein Instrument benutzt, das von den Mechanikern als Schubleere bezeichnet wird, und das in ähnlicher Weise von Römer für den Thierversuch verwendet wird. Dieses Instrument besteht aus einem metallnen, in Millimeter getheilten Maassstab, an dem ein fester und ein verschiebbarer Arm angebracht ist. Ich messe nun ein Hautstück von 8 cm, an dem ich die Injection vornehmen will, ab, erhebe es zu einer Falte und klemme diese zwischen beide Arme der Schubleere, um so die Dicke der Hautfalte zu bestimmen. Die gleiche Manipulation wiederhole ich nach 48 Stunden, und die Differenz beider Messungen giebt mir die Stärke der Reaction an. Die mittleren Werthe, die ich auf diese Weise fand, illustrirt die Tab. XII.

Tabelle XII.

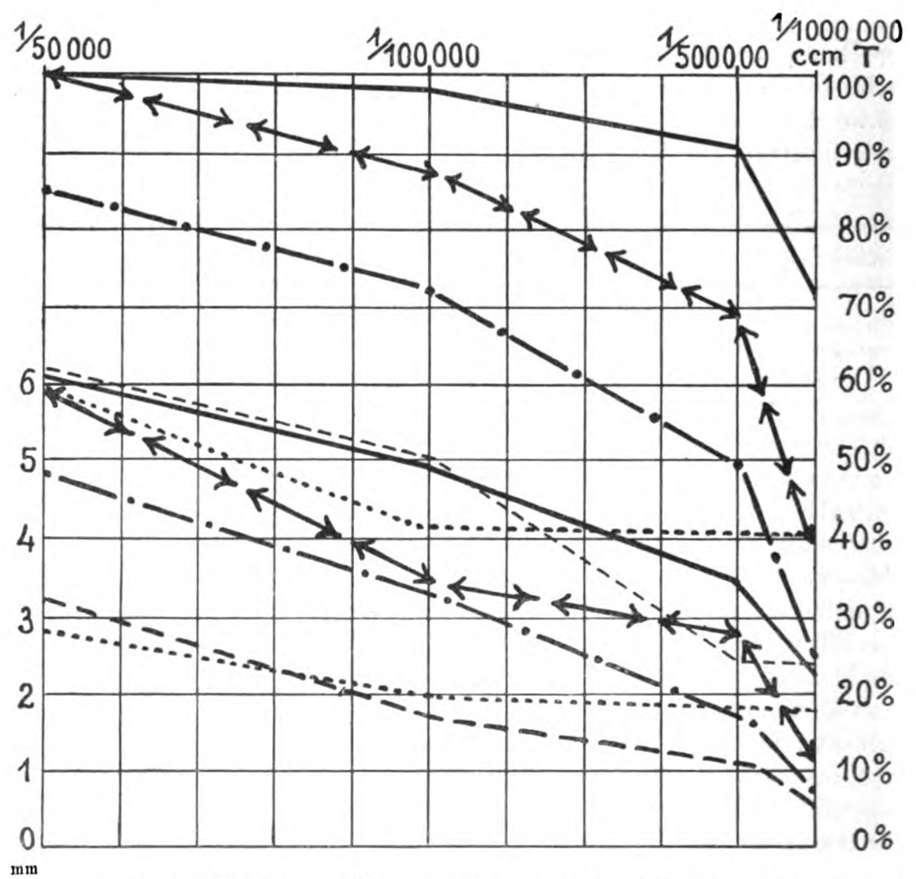
Infiltrationstärke in mm bei	$^1/_{50\,000}$	$^1/_{100\,000}$	$^1/_{500\,000}$	$^1/_{1\,000\,000}$ ccm T
Tb-freien	3,2	1,7	1,1	0,5
Suspecten	4,9	3,2	1,7	0,8
Tb I u. II	6,2	4,9	3,6	2,3
Tb III	2,7	2,0	1,9	1,8
geheilte Tb	6,0	3,5	2,8	1,2

Aus dieser Tabelle ergeben sich etwa die gleichen Folgerungen, wie aus Tabelle V, indem die Stärke der Infiltrationen, die eine bestimmte Tuberculin-Verdünnung liefert, sich ungefähr proportional verhält den Procentzahlen der auf diese Concentration positiv reagirenden Fälle. Wir haben in der umstehenden Curve (s. S. 562) diese beiden Werthe graphisch dargestellt.

Wir sehen hier, dass die Curve, die den mittleren Reactionsgrad auf eine bestimmte Tuberculinconcentration darstellt, ungefähr den gleichen Verlauf nimmt wie diejenige, die die Procentzahl der bei dieser Concentration positiven Fälle bezeichnet. Mit anderen Worten, die Tab. XII giebt uns dieselben Ergebnisse wie die Tab. V, und da die Art der Messung immerhin geringe Fehlerquellen zulässt, glaube ich, dass man von der genauen Messung der Infiltrationsstärke absehen und sich mit der Unterscheidung starker und schwacher Reactionen begnügen kann.

Wir können aus den Tab. V und XII resp. aus ihrer graphischen Darstellung schliessen, dass die Reactionsstärke — um uns dieses Ausdruckes an Stelle von Tuberculintiter zu bedienen — wie auch Ellermann und Erlandsen angeben, gleich 0 oder wenigstens am niedrigsten ist bei tuberculosefreien Individuen, dass sie auch bei suspecten Fällen noch niedrig bleibt und in leichten Fällen activer Tuberculose ansteigt, um in den Fällen des beginnenden 2. Stadiums ihren Höhepunkt zu erreichen; mit dem Fortschreiten der Krankheit nimmt sie allmählich und kurz vor dem Tode, sowie bei eintretender Kachexie ziemlich rasch ab, und sinkt schliesslich wieder auf 0. Fälle mit abgeheilter Tuber-

culose zeigen noch längere Zeit einen sehr hohen Reactionsgrad, besonders bei geheilter Drüsen- und Knochentuberculose lässt sich dies fast regelmässig feststellen. Die allerhöchsten Reactionsgrade aber zeigen die scrophulösen Kinder, was vielleicht mit darauf beruht, dass bei dieser Erkrankung an und für sich eine grosse Vulnerabilität der Haut- und Schleimhäute besteht, die auch sonst geringe Reize mit starken Reactionen beantworten. Was nun die prognostische Bedeutung des Reactionsgrades betrifft, so besitzen wir in ihm einen Maassstab für die Kampffähigkeit und Widerstandskraft des Organismus, der aber auch immer mit einer gewissen Reserve verwerthet werden muss.



Die Ordinate stellt die Procentzahl der positiv reagirenden Fälle (obere Curven) resp. den mittleren Reactionsgrad (untere Curven) in mm, die Abscisse die Stärke der verwandten Tuberculinlösungen dar. ——— bedeutet Tb I und II, ... Tb III, — — — Tb-freie, -·-·-·-·- Suspecte und <-> <-> <-> geheilte Tb.

Das wäre also die praktische Bedeutung, die nach unserer Meinung der intracutanen Tuberculinreaction für die Diagnose und Prognose der Lungentuberculose zukommt und die bisher nicht genügend gewürdigt zu sein scheint. Wir wollen zum Schluss noch darauf hinweisen, dass diese Methode auch in wissenschaftlicher Beziehung recht werthvoll ist. Sie erlaubt nämlich in exactester Weise am Menschen oder Thier die Feststellung und Bestimmung der von Pickert und Löwenstein



entdeckten Anticutine; es sind dies die Substanzen, die sich im Blut von hoch mit Tuberculin immunisirten Patienten finden, und die die Eigenschaft haben, die Hautwirkung des Tuberculins aufzuheben. Auch hier lässt die Intracutanreaction eine genauere Dosirung und Abmessung zu, als das von Pickert und Löwenstein angegebene Verfahren. Wir haben bisher solche Bestimmungen mit der Intracutanreaction nur vereinzelt vorgenommen, eine genauere Bearbeitung der Frage, was uns die Intracutanreaction hier leistet, steht noch aus.

Zusammenafssung: Die intracutane Tuberculinreaction ist in Bezug auf ihre diagnostischen Leistungen bei Lungentuberculose der Ophthalmoreaction zum mindesten ebenbürtig, wenn man $^1/_{50000}$ und $^1/_{500000}$ ccm Tuberculin zur Injection benutzt und bei der ersten Verdünnung nur den negativen, bei der zweiten nur den positiven Ausfall verwerthet. Sie verdient daher in allen den Fällen an Stelle der Ophthalmoreaction angewandt zu werden, wo eine Contraindication für diese besteht. Bei Ausschluss einer rheumatischen Diathese, sowie speciell in ganz beginnenden Tuberculosefällen ist die Intracutanreaction der Ophthalmoreaction überlegen und verdient vor ihr, trotz der etwas umständlichen Technik, den Vorzug.

XXXV.

Aus der III. medicinischen Klinik der Universität Budapest.
(Director: Prof. Baron A. v. Korányi.)

Ueber die Wirkung der Radiumemanation auf den respiratorischen Stoffwechsel.

Von

Dr. J. v. Benczúr und Dr. D. Fuchs.

Betreffs der Frage, ob der respiratorische Stoffwechsel durch Radiumemanation in irgend welcher Weise beeinflusst wird, wurden einige, jedoch nicht zu einheitlichen Resultaten führende Versuche angestellt. Silbergleit[1]) untersuchte den respiratorischen Stoffwechsel nach Gebrauch von mittelst Reitz'scher Tabletten hergestellten Radiumemanationsbädern und fand, dass dieselben auf den Gaswechsel keine Wirkung ausübten. Später untersuchte derselbe Forscher[2]) 3 Personen, welche je 50000 Volt-Einheiten Radiumemanation enthaltendes Wasser getrunken haben, und fand bei einer der 3 Versuchspersonen den Gaswechsel unbeeinflusst, während er bei der 2. und 3. ein Ansteigen so des O_2-Verbrauches und der CO_2-Abgabe wie des respiratorischen Quotienten gefunden hat. Kikkoje[3]) untersuchte dieselben Verhältnisse in 3 Fällen. Er gab den Versuchspersonen täglich 3×322 Mache- (ca. 40000 Volt-) Einheiten Emanation. Es zeigte sich bei einer der 3 Personen der Gaswechsel unbeeinflusst, während er bei den anderen zweien die Befunde Silbergleit's bestätigen konnte. Loewy und Plesch[4]) fanden in einem einzigen Falle, bei welchem der Patient nach einem Aufenthalt über 3 Stunden in einem 3 Mache pro Liter enthaltenden Emanatorium athmete, keine Veränderung des Gaswechsels.

Um der Frage näher zu treten, führten wir unseren Versuchspersonen, im Gegensatz zu jenen Forschern, welche sich vor uns mit diesem Probleme beschäftigten, sehr grosse Dosen von Radiumemanation, theils durch Trinken emanationshaltigen Wassers, theils in Gestalt der Inhalation, zu und prüften, ob so grosse Dosen den respiratorischen Stoffwechsel

---

1) Silbergleit, Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 1.
2) Silbergleit, Berl. klin. Wochenschr. 1909. No. 26.
3) Kikkoje, Radium in Biologie und Heilkunde. 1911. Bd. I. H. 2.
4) Loewy und Plesch, Berl. klin. Wochenschr. 1911. No. 14.



beeinflussen. Zur Inhalation benutzten wir das Inhalatorium unserer Klinik, welches pro Liter Luft 20 M.-E. Emanation enthält. (Dass unser Inhalatorium tadellos functionirt, wurde durch einen Fachmann bestätigt.) Zu den Trinkversuchen verwandten wir emanationshaltiges Wasser, welches pro 100 ccm 300000 M.-E. enthielt, und welches uns die Wiener Radiumwerke Neulengbach täglich zu Versuchszwecken freundlichst zur Verfügung stellten.

Wir stellten 4 Versuchsreihen an. Im 1. und 2. Falle wurde die Emanation durch Inhalation, im 3. und 4. wurde sie durch Trinken emanationhaltigen Wassers zugeführt. Unsere Versuchsanordnung ergiebt sich ohne Weiteres aus unseren Tabellen. Wir wollen nur bemerken, dass bei den Inhalationsversuchen die Patienten direct vor dem Beginn des Versuches 2 Stunden im Emanatorium sassen, und bei den Trinkversuchen wurde das emanationshaltige Wasser ebenfalls direct vor dem Versuch aufgenommen.

In der 3. Versuchsreihe bekam die Patientin 300000 M.-E., in der 4. 450000 M.-E. Radiumemanation zu trinken. Die Versuchspersonen nahmen während der Versuchsdauer immer dieselbe Nahrung zu sich. Die Versuche wurden stets in derselben Tageszeit, nach 14—16 Stunden langem Hungern, angestellt.

Die Ergebnisse unserer Versuche enthalten die nachstehenden 4 Tabellen. In der 5. Tabelle sind die Mittelwerthe der vier Versuchsreihen zusammengestellt.

Tabelle I. 22 jähriges Mädchen.

Datum	Anfang	Dauer	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
	des Versuches			L.	in der Ventilationsluft pCt.		pro Minute ccm			
20. 3.	11° 20′	10′ 52″	20	4,351	4,188	3,377	128,85	103,89	0,806	
„	11° 39′	9′ 15″	18	4,321	4,277	3,411	126,67	103,17	0,798	
„	12° 00′	7′ 35″	20	4,756	3,971	3,300	139,43	113,56	0,831	
21. 3.	11° 11′	12′ 38″	20	4,204	4,481	3,309	93,82	80,16	0,738	
„	11° 28′	11′ 58″	21	4,447	4,003	3,238	137,33	111,08	0,809	
„	11° 53′	10′ 55″	22	4,309	3,765	3,128	137,72	119,45	0,827	
22. 3.	11° 10′	11′ 24″	19	4,269	4,243	3,355	127,23	100,60	0,791	
„	11° 29′	11′ 04″	19	5,179	4,132	3,382	153,13	125,33	0,818	
„	11° 44′	8′ 45″	20	5,784	3,820	3,329	173,74	151,41	0,871	
23. 3.	11° 21′	10′ 52″	19	5,258	4,158	3,338	157,53	126,46	0,803	Sass vorher zwei
„	11° 39′	10′ 17″	22	4,473	4,224	3,330	134,34	105,90	0,788	Stunden im In-
„	12° 00′	8′ 57″	20	4,760	4,099	3,191	149,20	116,14	0,778	halatorium
24. 3.	11° 15′	9′ 42″	19	4,471	4,027	3,384	132,14	111,04	0,840	do.
„	11° 29′	9′ 56″	22	5,625	3,983	3,414	164,76	141,22	0,857	
„	11° 58′	9′ 43″	23	4,749	3,873	3,026	156,94	122,62	0,781	
25. 3.	11° 29′	8′ 54″	22	4,527	3,927	3,169	142,85	115,28	0,807	do.
„	11° 58′	7′ 48″	18	4,270	3,894	3,204	133,28	109,66	0,823	
„	12° 18′	8′ 42″	17	4,217	4,493	3,596	117,26	93,84	0,800	



Tabelle II. 20 jähriger Mann.

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute L.	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
20. 4.	10° 42′	10′ 57″	16	3,818	4,626	3,737	102,17	82,54	0,808	
„	11° 01′	10′ 30″	16	3,717	4,557	3,730	99,67	81,59	0,818	
„	11° 21′	9′ 54″	16	3,963	4,498	3,707	106,91	88,11	0,824	
21. 4.	10° 45′	9′ 25″	15	3,879	4,182	3,849	100,80	92,77	0,920	
„	11° 02′	9′ 27″	16	3.832	4,068	3,743	102,38	94,20	0,920	
„	11° 21′	7′ 46″	14	3,417	4,992	3,850	88,76	68,45	0‘771	
22. 4.	10° 43′	8′ 25″	16	4,170	3,829	3,556	117,26	107,48	0,938	
„	11° 01′	9′ 59″	15	3,607	4,716	3.701	97,45	76.47	0,785	
„	11° 22′	8′ 39″	15	4,087	4,442	3,739	109,34	92,04	0,842	
23. 4.	10° 50′	8′ 00″	16	3,997	4,337	3,699	108,05	92,16	0,853	Sass vorher zwei Stunden im Inhalatorium
„	11° 04′	7′ 11″	14	4,236	3,980	3,523	120,24	106,43	0,885	
„	11° 45′	10′ 52″	15	3,594	4,650	3,680	97,66	77,29	0,791	
24. 4.	11° 13′	10′ 12″	16	4,259	4,023	3,436	123,94	105,85	0,854	do.
„	11° 34′	9′ 42″	17	4,166	3,807	3,413	122,10	109,43	0,896	
„	11° 52′	7′ 27″	19	4,924	3,491	3,343	147,29	141,05	0,957	
25. 4.	10° 44′	10′ 19″	16	4,166	4,126	3,522	118,27	100,96	0,853	do.
„	10° 58′	10′ 00″	14	4,205	4,028	3,603	116,72	104,40	0,894	
„	11° 16′	11′ 29″	16	3,622	4,400	3,469	104,40	82,31	0,788	

Tabelle III. 22 jähriges Mädchen.

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute L.	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
14. 4.	9° 38′	8′ 41″	19	5,030	4,387	3,449	145,84	114,66	0,786	
„	9° 55,	8′ 53″	18	3,991	4,531	3.564	111,97	88,08	0,787	
„	10° 20,	8′ 17″	18	4,137	4,378	3,395	121,82	94,49	0,775	
„	10° 39′	7′ 54″	20	3,839	4,477	3,369	113,97	85,76	0,752	Trinkt um 10° 31 150 000 Mache Radium-Emanat.
„	10° 41′	9′ 39″	21	3.945	4,435	3.397	116,14	88,96	0,766	
„	10° 55′	9′ 38″	21	3,718	4,254	3,307	112,45	87,42	0,777	
15. 4.	9° 40′	8′ 41″	18	3,854	4,360	3.378	114,08	88,39	0,775	
„	9° 57′	8′ 10″	19	4,102	4,351	3,369	121,76	94,28	0,774	
„	10° 22′	8′ 55″	17	4,012	4,470	3,540	113,33	89,75	0,792	Trinkt um 10° 17′ 300 000 Mache Radium-Emanat.
„	10° 40′	9′ 32″	17	4,066	4,553	3.384	120,13	89,31	0,743	
„	4° 0′	7′ 56″	18	4,373	4,233	3,380	129,39	103,30	0,798	
16. 4.	9° 47′	9′ 25″	20	4,236	4,352	3,107	136,34	97,34	0,714	
„	9° 59′	9′ 33″	20	4,052	4,534	3,222	125,77	89.37	0,711	
„	10° 14′	9′ 11″	17	4,061	4,310	3,088	131,49	94,21	0,716	
17. 4.	9° 45′	8′ 27″	17	4,188	4,453	3.523	118,89	94,06	0,791	
„	10° 06′	8′ 18″	17	4,963	4,480	3,619	109,51	88,46	0,807	
„	10° 24′	8′ 43″	17	4,092	4,727	3,639	112,45	86,57	0,769	Trinkt um 10° 20′ 300 000 Mache Radium-Emanat.
„	10° 42′	9′ 03″	20	4,333	4,556	3,303	131,17	95,10	0,725	
„	10° 02′	8′ 27″	20	4,218	4,460	3,440	122,61	94,57	0,771	

Tabelle IV. 40jährige Frau.

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute L.	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute mm	CO_2-Ausgabe pro Minute mm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
25. 7.	9° 22′	6′ 6″	14	5,083	3,739	3,290	154,49	136,07	0,879	
„	9° 35′	8′ 36″	14	4,867	3,850	3,328	146,24	126,41	0,864	
„	9° 55′	8′ 15″	17	5,228	3,830	3,169	164,96	136,49	0,827	
26. 7.	9° 30′	7′ 40″	22	5,605	3,537	2,925	191,64	155,46	0,827	
„	9° 47′	8′ 17″	20	5,765	3,559	2,930	196,76	161,99	0,823	
27. 7.	9° 28′	7′ 43″	20	5,660	3,476	2,976	190,19	162,83	0,856	Trinkt um 9° 20′
„	9° 43′	8′ 11″	17	5,609	3,598	3,204	185,51	155,91	0,840	450 000 Mache
„	10° 03′	7′ 30″	17	5,793	3,297	2,710	213,76	175,70	0,822	Radium-Emanat.
28. 7.	9° 10′	8′ 19″	20	5,499	3,338	2,878	191,08	164,75	0,862	Trinkt um 9° 3′
„	9° 25′	7′ 24″	22	5,907	3,283	2,969	198,99	179,96	0,904	450 000 Mache
„	9° 44′	11′ 13″	17	6,058	3,367	2,825	214,47	179,95	0,838	Radium-Emanat.

Tabelle V. Mittelwerte.

Versuchsnummer	Athmungszahl pro Min.	Athemvolumen pro Min. L.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
I	20	4,624	135,33	111,51	0,809	
	20	4,705	143,14	115,79	0,808	Radiumversuch.
II	15	3,832	102,75	87,07	0,868	
	16	4,129	117,63	102,21	0,863	Radiumversuch.
III	21	4,162	124,15	94,31	0,765	
	19	4,064	119,51	91,19	0,763	Radiumversuch.
IV	17	5,309	170,82	143,28	0,844	
	19	5,759	199,50	169,97	0,853	Radiumversuch.

Es ergiebt sich aus unseren Tabellen Folgendes: In dreien (I, II, V) unserer 4 Versuchsreihen sahen wir nur ein geringes Ansteigen des Minutenathemvolumens. In denselben Versuchsreihen zeigte der O_2-Verbrauch, wie die CO_2-Abgabe eine mässige Erhöhung. Dieselbe betrug in der 1. Versuchsreihe 5 pCt., in der 2. 14 pCt., in der 4. 17 pCt., dagegen fanden wir in der 3. Versuchsreihe eine Verminderung von 4 pCt. Wir wollen jedoch bemerken, dass die oben erwähnte mässige Erhöhung betreffs des O_2-Verbrauches und der CO_2-Abgabe in Bezug zum Ansteigen des Minutenathemvolumens eine verhältnissmässig grössere war. Neben diesen Veränderungen, welche wir als mässige betrachten, ergab sich in keiner unserer Versuchsreihen eine Veränderung des respiratorischen Quotienten. Als Schlussfolgerung unserer Versuche können wir also feststellen, dass selbst beträchtliche Mengen von Radiumemanation, welche die therapeutisch üblichen Dosen mit einem mehr als Hundertfachen übersteigen — ob sie nun in Gestalt von Inhalation oder durch Trinken emanationshaltigen Wassers dem Organismus zugeführt wird — eine mässige, doch keine erhebliche Steigerung des respiratorischen Gaswechsels erzeugen können; jedoch werden die im Organismus stattfindenden Verbrennungsprocesse qualitativ nicht beeinflusst.



XXXVI.

Aus der III. medicinischen Klinik der Universität Budapest.
(Director: Prof. Baron A. v. Korányi.)

Ueber die Wirkung des Adrenalins auf die Athmung.

Von

Dr. **Dionys Fuchs** und Dr. **Nikolaus Róth.**

In einer früheren Arbeit[1]), in welcher wir die Wirkung des Adrenalins auf den Respirationsswechsel untersuchten, fanden wir unter Anderem, dass nach subcutaner Einführung von Adrenalin einestheils die Anzahl der Athemzüge, andererseits die in einer Minute verbrauchte resp. exspirirte Luftmenge (Minutenathemvolumen) bedeutend zunehme. Dies schien dem Ergebnisse der Untersuchungen, die Kahn[2]) an Kaninchen vornahm, zu widersprechen. Kahn fand nämlich übereinstimmend mit älteren englischen Autoren Brodie und Dixon[3]), dass die Zahl der Athemzüge nach Injectionen mit Nebennierenextract abnehme und die Athmung oberflächlich werde. Diese Veränderung würde durch Verlängerung der Exspiration und Verkürzung der Inspiration erzeugt werden. Dieser Widerspruch bewog uns, den Einfluss des Adrenalins auf die Athmung näher zu untersuchen, insbesondere wollten wir uns an einem grösseren Material davon überzeugen, ob sich unsere auf Grund einer geringen Anzahl von Daten aufgestellte Folgerung als richtig erweist.

Unsere Versuche stellten wir auf folgende Weise an: Die Versuchspersonen übten sich vorher ein und gelangten nach $^1/_2$—1 Stunde Ruhe zur Untersuchung. Bei diesen bestimmten wir mittels der bei den Untersuchungen mit dem Zuntz-Geppert'schen Respirationsapparate üblichen Einrichtung ungefähr eine Stunde lang die Athmungsfrequenz in bestimmten Zeitabschnitten und die in einer Minute verbrauchte Luftmenge. Hierauf erhielt die Versuchsperson 1 mg Adrenalin Parke-Davis subcutan und wurde noch 1—1$^1/_2$ Stunde auf gleiche Weise weiter beobachtet.

So untersuchten wir 20 Personen und ist das Resultat aus folgenden 20 Tabellen ersichtlich:

1) Dionys Fuchs und Nikolaus Róth, Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den respiratorischen Stoffwechsel. Diese Zeitschr. Bd. 10. 1912.

2) Kahn, Beobachtungen über die Wirkung des Nebennierenextracts. Archiv f. Anat. u. Phys. 1905. S. 22.

3) Brodie und Dixon, Citirt bei Kahn und in Biedl's: Innere Secretion.



Tabelle 1 (Hyperaciditas ventriculi).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
3° 33′	10′ 3″	17	6,721	
3° 44′	10′ 33″	17	6,948	3° 56′ 1 mg Adrenalin
3° 58′	1′ 34″	16	8,008	Erhöhung: 25 pCt.
4° 10′	10′ 40″	16	8,678	
4° 23′	10′ 25″	17	8,603	
4° 35′	11′ 15″	16	8,808	
4° 48′	11′ 3″	17	7,533	
5° 1′	11′ 39″	18	8,249	
5° 13′	10′ 25″	17	7,844	

Tabelle 2 (Ulcus ventriculi).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
3° 19′	9′ 33″	23	6,424	
3° 30′	10′ 41″	21	6,044	
3° 43′	10′ 30″	22	6,067	3° 55′ 1 mg Adrenalin
3° 56′	10′ 54″	22	7,651	Erhöhung: 35,1 pCt.
4° 7′	11′ 9″	23	8,713	
4° 19′	11′ 10″	23	7,137	
4° 32′	11′ 11″	21	6,818	
4° 45′	10′ 10″	23	7,156	
4° 57′	10′ 15″	22	7,434	
5° 8′	10′ 56″	23	6,345	

Tabelle 3 (Colitis mucosa).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
5° 1′	8′ 0″	19	6,400	
5° 25′	7′ 53″	19	6,922	
5° 45′	6′ 38″	16	6,200	5° 51′ 1 mg Adrenalin
5° 54′	7′ 13″	17	6,636	Erhöhung: 41 7 pCt.
6° 2′	7′ 42″	19	9,250	
6° 11′	8′ 25″	19	8,515	
6° 21′	9′ 51″	18	8,268	

Tabelle 4 (Colitis mucosa).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
4° 45′	10′ 7″	12	7,859	
4° 57′	9′ 16″	12	8,289	
5° 8′	9′ 25″	13	8,550	5° 21′ 1 mg Adrenalin
5° 22′	9′ 6″	25	12,593	Erhöhung: 52,9 pCt.
5° 34′	8′ 12″	21	10,701	
5° 44′	8′ 50″	18	8,859	
5° 55′	11′ 15″	18	8,069	
6° 7′	14′ 3″	19	8,826	
6° 22′	14′ 5″	17	7,765	
6° 37′	10′ 40″	18	8,414	

Tabelle 5 (Asthma bronchiale).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
9° 2′	11′ 19″	23	7,322	
9° 18′	10′ 20″	20	6,702	
9° 26′	10′ 41″	19	6,250	
9° 38′	10′ 37″	20	6,114	
9° 51′	10′ 39″	20	6,244	10° 2′ 1 mg Adrenalin
10° 3′	11′ 26″	21	9,457	Erhöhung: 59,8 pCt.
10° 15′	10′ 27″	21	9,977	
10° 28′	10′ 35″	21	8,794	
10° 40′	10′ 43″	21	8,676	
10° 55′	9′ 58″	27	8,432	
11° 10′	7′ 4″	24	—	

Tabelle 6 (Asthma bronchiale).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
9° 17′	12′ 15″	21	6,796	
9° 30′	11′ 14″	21	6,454	
9° 43′	11′ 25″	20	6,454	
9° 56′	11′ 3″	18	6,652	
10° 7′	10′ 43″	17	5,895	10° 18′ 1 mg Adrenalin
10° 21′	10′ 19″	18	8,616	Erhöhung: 46,2 pCt.
10° 34′	12′ 36″	17	7,917	
10° 47′	10′ 1″	17	7,538	
10° 58′	12′ 13″	17	7,596	
11° 11′	9′ 27″	17	7,493	

Tabelle 7 (Neurasthenia).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
4° 39′	8′ 47″	22	12,659	
4° 49′	10′ 35″	22	11,09	
5° 2′	9′ 43″	23	12,85	5° 12′ 1 mg Adrenalin
5° 14′	11′ 25″	26	16,26	Erhöhung: 46,1 pCt.
5° 27′	11′ 20″	27	15,29	
5° 39′	11′ 14″	27	18,76	
5° 55′	10′ 58″	26	13,10	
6° 7′	12′ 2″	23	14,92	
6° 20′	10′ 14″	25	12,32	
6° 32′	10′ 12″	23	10,74	

Tabelle 8 (Sine morbo).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
3° 55′	12′ 4″	24	6,555	
4° 8′	9′ 59″	22	6,764	4° 20′ 1 mg Adrenalin
4° 21′	11′ 4″	25	10,410	Erhöhung: 53 pCt.
4° 33′	11′ 24″	24	8,320	
4° 46′	15′ 22″	23	8,012	
5° 2′	16′ 11″	24	8,503	
5° 20′	5′ 22″	22	7,913	
5° 25′	5′ 42″	21	7,877	
5° 33′	6′ 43″	22	7,999	

Tabelle 9 (Anaciditas ventriculi).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
12° 4′	10′ 32″	24	7,283	
12° 15′	10′ 17″	21	6,784	
12° 27′	10′ 25″	18	5,987	
12° 39′	12′ 5″	18	6,281	
12° 53′	7′ 44″	19	6,378	1° 1′ 1 mg Adrenalin
1° 2′	9′ 24″	23	8,031	
1° 13′	12′ 8″	26	9,321	Erhöhung: 63,6 pCt.
1° 26′	14′ 10″	30	10,814	
1° 42′	9′ 15″	30	8,016	
1° 52′	6′ 20″	23	8,139	

Tabelle 10 (Sclerosis polyinsularis).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
3° 38′	10′ 12″	17	6,446	
3° 49′	12′ 1″	17	6,283	
4° 2′	10′ 52″	19	—	4° 14′ 1/2 mg Adrenalin
4° 15′	11′ 46″	19	6,809	
4° 28′	11′ 59″	18	6,641	Erhöhung: 8,3 pCt.
4° 42′	10′ 55″	19	6,524	
4° 55′	11′ 5″	20	5,981	
5° 6′	11′ 6″	18	4,973	
5° 18′	11′ 7″	19	5,087	
5° 30′	8′ 29″	17	5,530	

Tabelle 11 (Sine morbo).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
9° 57′	12′ 14″	27	5,776	
10° 10′	11′ 53″	23	4,857	
10° 22′	11′ 21″	21	5,198	
10° 35′	12′ 32″	18	4,904	
10° 50′	9′ 36″	18	4,734	11° 4′ 1 mg Adrenalin
11° 4′	10′ 3″	20	6,890	
11° 15′	9′ 59″	20	7,260	Erhöhung: 57,79 pCt.
11° 27′	11′ 22″	21	7,739	
11° 40′	9′ 27″	21	5,672	
11° 50′	10′ 14″	20	5,912	

Tabelle 12 (Enteritis chronica).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
10° 58′	10′ 27″	22	7,344	
11° 9′	10′ 24″	22	7,404	
11° 21′	10′ 25″	22	7,465	
11° 32′	10′ 23″	23	7,275	
11° 44′	10′ 42″	24	7,215	11° 56′ 1 mg Adrenalin
11° 57′	10′ 33″	25	10,308	
12° 8′	10′ 16″	25	9,093	Erhöhung: 42,8 pCt.
12° 19′	10′ 35″	24	8,917	
12° 31′	10′ 25″	24	8,814	
12° 43′	12′ 23″	25	8,464	

Tabelle 13 (Cholelithiasis).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
11° 10′	10′ 15″	33	7,005	
11° 26′	11′ 52″	32	6,579	
11° 47′	8′ 38″	32	7,190	11° 57′ 1 mg Adrenalin
11° 58′	10′ 21″	31	8,681	
12° 9′	11′ 7″	28	7,835	Erhöhung: 32 pCt.
12° 22′	10′ 35″	29	8,200	
12° 35′	10′ 7″	29	7,740	
12° 47′	10′ 16″	28	7,550	

Tabelle 14 (Asthma bronchiale).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
9° 33′	10′ 17″	30	7,513	
9° 46′	11′ 12″	28	7,093	
9° 58′	12′ 39″	30	7,387	
10° 13′	11′ 57″	31	7,389	
10° 24′	10′ 56″	28	7,388	10° 37′ 1 mg Adrenalin
10° 38′	10′ 48″	29	8,708	
10° 50′	11′ 12″	31	8,630	Erhöhung: 30,2 pCt.
11° 1′	10′ 43″	32	9,619	
11° 13′	9′ 28″	33	8,828	
11° 25′	9′ 55″	33	7,898	

Tabelle 15 (Diabetes gravis).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
8° 40′	13′ 28″	22	5,090	
9° 7′	13′ 43″	22	5,167	
9° 42′	14′ 12″	22	4,948	
9° 1′	14′ 5″	23	5,033	
9° 22′	13′ 12″	24	5,299	
9° 52′	13′ 42″	24	5,104	
8° 41′	13′ 51″	25	9,898	8° 27′ 1 mg Adrenalin Erhöhung: 9,4 pCt.
9° 12′	16′ 35″	24	6,622	
9° 39′	10′ 9″	24	6,591	
9° 2′	12′ 45″	25	7,923	8° 47′ 1 mg Adrenalin Erhöhung: 55 pCt.
9° 27′	17′ 13″	24	6,445	
9° 58′	11′ 45″	24	4,942	

Tabelle 16 (Diabetes levis).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
9° 1′	13′ 17″	22	5,174	
9° 23′	13′ 30″	21	5,283	
9° 54′	13′ 23″	22	5,234	
8° 20′	13′ 45″	22	5,029	
8° 45′	13′ 59″	22	5,004	
9° 14′	13′ 30″	22	5,178	
8° 31′	10′ 8″	21	6,703	8° 20′ 1 mg Adrenalin Erhöhung: 51,3 pCt.
8° 57′	10′ 47″	23	7,834	
9° 27′	15′ 7″	23	7,063	
8° 44′	14′ 42″	25	7,373	8° 33′ 1 mg Adrenalin Erhöhung: 55 pCt.
9° 6′	10′ 11″	25	8,043	
9° 7′	14′ 37″	25	7,281	

Tabelle 17 (Diabetes gravis).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
8° 57′	15′ 36″	25	4,668	
9° 19′	15′ 25″	22	4,229	
9° 47′	15′ 22″	22	4,261	
8° 12′	8′ 40″	29	7,314	8° 29′ 1 mg Adrenalin Erhöhung: 71 pCt.
8° 59′	10′ 55″	27	6,628	
9° 20′	10′ 50″	24	6,149	
8° 45′	12′ 57″	24	5,963	8° 31′ 1 mg Adrenalin Erhöhung: 39,9 pCt.
9° 5′	14′ 7″	21	5,715	
9° 32′	11′ 50″	22	6,976	

Tabelle 18 (Diabetes gravis).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
8° 51′	9′ 34″	18	4,805	
9° 10′	9′ 8″	19	5,031	
9° 40′	9′ 17″	18	5,006	
8° 47′	8′ 46″	20	5,086	
9° 4′	8′ 52″	21	5,250	
9° 25′	8′ 31″	21	5,562	
9° 15′	10′ 40″	21	6,556	
9° 34′	10′ 10″	21	6,787	9° 10′ 1 mg Adrenalin Erhöhung: 29,3 pCt.
9° 55′	9′ 15″	21	6,234	
8° 42′	9′ 58″	22	6,678	
9°	8′ 40″	22	7,444	
9° 32′	10′ 52″	22	6,752	

Tabelle 19 (Atonia ventriculi).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
9° 10′	10′ 25″	20	5,825	
9° 24′	10′ 10″	21	6,014	
9° 38′	9′ 28″	21	6,325	
10° 1′	11′ 14″	21	6,328	10° 31′ 1 mg Adrenalin
10° 14′	10′ 1″	21	7,329	Erhöhung: 45,5 pCt.
10° 26′	9′ 54″	22	8,327	
10° 38′	10′ 24″	23	8,969	
10° 50′	11′ 14″	24	9,318	
11° 4′	10′ 14″	23	8,379	

Tabelle 20 (Tabes dorsalis).

Anfang der Athmung	Dauer der Athmung	Athmungszahl pro Minute	M.A.V.	Bemerkung
5° 20′	10′ 10″	19	6,329	
5° 32′	11′ 37″	20	6,989	
5° 47′	10′ 27″	21	6,428	
5° 59′	10′ 50″	21	6,327	6° 1′ 1 mg Adrenalin
6° 14′	10′ 29″	22	8,927	Erhöhung: 50,8 pCt.
6° 27′	11′ 17″	23	9,317	
6° 40′	10′ 12″	24	9,527	
6° 54′	14′ 25″	24	8,924	
7° 10′	9′ 3″	23	8,514	

Aus unseren Tabellen geht hervor, dass sich die in unserer früheren Arbeit aufgestellte Folgerung bewahrheitete: nach Injektionen mit Adrenalin nimmt die in 1 Minute verbrauchte Luftmenge M.-A.-V. bedeutend zu. Diese Zunahme schwankte in unseren Fällen zwischen 8 und 94 pCt., ihr Durchschnittswerth beträgt 49,4 pCt. Die Steigerung des Athemvolums erfolgt sozusagen momentan, dasselbe erreicht rasch den höchsten Werth und fällt in einer langsam absteigenden Curve. Das ursprüngliche Athemvolum wird in ungefähr einer Stunde erreicht.

Was die Zahl der Athemzüge anbelangt, fanden wir in 16 von unseren 20 Fällen, d. h. also in 80 pCt., sozusagen keine Aenderung der Athemfrequenz. In 4 Fällen konnte eine mässige Beschleunigung der Athmung constatirt werden, niemals jedoch fanden wir eine Verlangsamung. Die in unserer früheren Arbeit aufgestellte Folgerung modificiren wir daher, indem wir sagen, dass nach Injectionen mit Adrenalin bei Menschen die Frequenz der Athmung im grössten Teile der Fälle unverändert bleibe und nur in einem kleinen Theile der Fälle eine mässige Beschleunigung zu Stande komme.

Unsere Resultate stehen also in krassem Widerspruch zu den erwähnten Ergebnissen im Thierexperiment. Was die Ursache dieses Widerspruchs sein mag, darauf vermögen wir zur Zeit nicht zu antworten. Auf eine rein hypothetische Erklärung wollen wir nicht eingehen und begnügen uns einstweilen mit der Constatirung der zweifellosen Thatsachen. Wir gedenken unsere Untersuchungen fortzusetzen und nachzuforschen, was die Ursache sein mag, dass der menschliche und der thierische Respirationsmechanismus auf Adrenalin verschieden reagirt.



XXXVII.

Experimentelle Untersuchungen über die W. H. Schultze'sche Oxydasereaction.

Eine kritische Bemerkung zu der Arbeit von Arno Klopfer in dies. Zeitschr., Bd. 11, H. 3.

Von

Hugo Raubitschek, Czernowitz.

Vor Kurzem habe ich über das Ergebniss von Thierversuchen berichten können[1]), das für unsere Auffassung der Blausäurevergiftung insofern nicht unwesentlich ist, als bei dieser Intoxication die bekannte Oxydasereaction im Herzmuskel der Thiere nicht gelingt. Arno Klopfer hat nun in seiner im Titel citirten Arbeit zwei Thierversuche beschrieben, die zu einem Resultat führten, das meinen eingangs erwähnten Beobachtungen widerspricht.

In seinem Versuch 6 bekam ein mittelgrosses Meerschweinchen subcutan $^1/_2$ ccm einer 1 proc. KCN-Lösung und eine Viertelstunde darauf 1 ccm dieser KCN-Lösung — im Ganzen also im Verlaufe einer Viertelstunde 0,015 KCN. Der Tod des Thieres trat erst eine Viertelstunde nach der zweiten Injection ein. Noch auffallender ist der Versuch 7 desselben Autors, in welchem ein mittelgrosses Kaninchen Abends 0,005 KCN subcutan erhielt, am nächsten Morgen keinerlei Erscheinungen zeigte, und dann noch ein Mal 0,01 KCN erhalten hat. Der Tod des Kaninchens trat erst eine Stunde später ein.

Vergegenwärtigt man sich, dass die kleinste tödtliche Dosis KCN pro Kilogramm der gebräuchlichen Versuchsthiere allgemein mit etwa 0,001 angegeben wird und die Thiere durch diese Dosis fast momentan verenden, so geht ohne Weiteres aus den publicirten, wenn auch dürftigen Versuchsprotokollen hervor, dass das „mittelgrosse" Meerschweinchen (also etwa 250 g schwer) 60 letale Dosen, das Kaninchen etwa 15 tödtliche Dosen erhalten haben musste, die unbedingt den momentanen Tod der Versuchsthiere herbeiführen. Meine Versuche habe ich seiner Zeit derart durchgeführt, dass ich 1—2 Tropfen einer 5 proc. KCN-Lösung den Thieren ins Maul gebracht habe, worauf sie unmittelbar später, meistens momentan verendeten.

Für jeden Eingeweihten ist es also ohne Weiteres klar, dass Klopfer mit einem zersetzten oder anderweitig verunreinigten Cyankalipräparat gearbeitet haben muss, und es ist gar nicht sichergestellt, ob er seine Versuchsthiere überhaupt mit KCN getödtet hat.

Aus diesem Grunde kann ich mich nicht entschliessen, den beiden Thierversuchen Klopfer's irgendwelche Beweiskraft oder seinen daraus gezogenen Schlussfolgerungen irgendwelche Berechtigung zuzuerkennen.

1) Wiener klin. Wochenschr. 1912. No. 4.



XXXVIII.

Das Thorium X in der Biologie und Pathologie.

Bemerkung zu d. Arbeit von Plesch, Karczag u. Keetman in dies. Zeitschr., Bd. 12, H. 1.

Von

Prof. **A. Loewy.**

In ihren umfangreichen Untersuchungen über die biologische und pathologische Wirkung des Thorium X polemisiren Plesch, Karczag und Keetmann auf S. 35—36 des Sonderabdruckes gegen Untersuchungen, die ich über die Wirkungen der Radiumemanation auf die Kreislaufprocesse ausgeführt habe[1]). Dabei heben die Verff. besonders den Gegensatz hervor, in den sie sich in einem Punkte mir gegenüber stellen zu müssen glauben, ohne zu betonen, dass in einer anderen wichtigeren Beziehung eine von mir direct auf Grund thierexperimenteller Beobachtungen geäusserte Ansicht mit der „Annahme", die sie aus ihren am Menschen angestellten Versuchen machen, vollkommen übereinstimmt.

Die Verff. schliessen aus dem Verhalten des maximalen und minimalen Blutdruckes beim Menschen unter Thoriumwirkung auf eine „Erschlaffung der Arterienwandung", die ihrer Ueberzeugung nach von allen radioactiven Stoffen in principiell gleicher Weise ausgeübt wird, und für die in früheren Versuchen von mir mit Plesch, die sich auf die Wirkung der Radiumemanation auf das Gefässsystem des Menschen bezogen, Anhaltspunkte gegeben waren.

Aus ihrer Darstellung kann aber der mit der Literatur des Gegenstandes nicht vertraute Leser nicht ersehen, dass ich selbst diese „stärkere Nachgiebigkeit, Erschlaffung der Gefässwand" als eine besondere Wirkung der Radiumemanation, die sich auf die Gefässe verschiedener Organe erstreckt, gleichgültig, ob diese Gefässe verengert werden, wie die der Lungen, oder erweitert, wie die des Hirns, nachgewiesen habe. Es weist also auf diese Veränderung im Tonus der Gefässwand nicht nur die „klinische Erfahrung" der Verfasser, sondern experimentelles von mir beigebrachtes Thatsachenmaterial hin.

Nun habe ich diese Wirkung eine vasomotorische genannt, und gegen diese Bezeichnung wenden sich die Verff. Sie construiren einen directen Gegensatz zwischen „vasomotorischem Einfluss" und „Tonusänderung der Gefässwände", denn sie sagen: „Man müsste auf ganz besonderem Wege die Frage lösen, ob es sich um einen vasomotorischen Einfluss oder aber um ein Mittel handelt, welches nur dadurch erniedrigend wirkt, dass es den Tonus der Arterienwände herabsetzt." Der Gegensatz

1) A. Loewy, Versuche über die Wirkung der Radiumemanation auf das Blutgefässsystem. Berl. klin. Wochenschr. 1912. No. 3.



ist mir nicht klar, denn der Ausdruck „vasomotorisch" bezeichnet doch ganz allgemein eine Einwirkung auf die Blutgefässmukeln, und die Aenderungen des Tonus sind doch auch auf eine solche zurückzuführen.

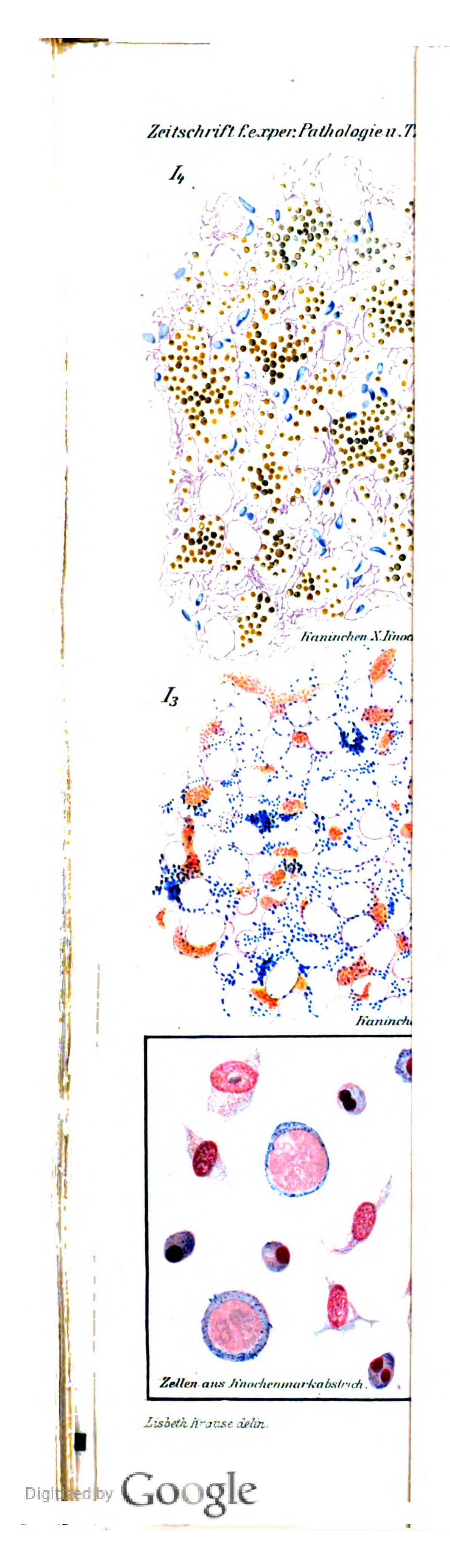
Wenn die Verff. behaupten, ich nehme auf Grund meiner Feststellung, dass bei Radiumemanationseinwirkung die Blutfülle in der Lunge ab-, die im Hirn zunimmt, eine verschiedene vasomotorische Beeinflussung der verschiedenen Gefässprovinzen an, so enthält meine Arbeit zwar diesen Schluss nicht, aber ich müsste ihn trotz des Widerspruchs der Verff. doch für richtig erklären, denn die Differenz in der Gefässfüllung verschiedener Organe zeigt an sich eine differente Reaction ihrer Gefässe an: sie sind an der einen Stelle erweitert, an einer anderen nicht oder verengert.

Nur dürfte man nicht schliessen, dass die Gefässmusculatur der verschiedenen Provinzen des Gefässsystems activ verschieden beeinflusst wird, einerseits im Sinne einer Erweiterung, andererseits im Sinne einer Verengerung. Aber diese Anschauung habe ich nirgends geäussert; und wenn die Verff. aus meinen Versuchen den Schluss ziehen, dass die Verengerung der Lungengefässe secundär sei und bedingt dadurch, dass sie ihr Blut in die primär erweiterten Hirngefässe (und event. auch in die anderer Organe) abgeben, so bekämpfen sie damit nicht etwa eine von mir herrührende gegentheilige Angabe, wie es nach ihrer Darstellung den Anschein erwecken muss.

Uebrigens ist die von den Verff. vertretene Meinung von der secundären bezw. passiven Rolle der Lungengefässe nicht erwiesen, trotz ihrer positiven Stellungnahme, und ich selbst habe mich absichtlich nicht zu dieser Frage geäussert, da die onkometrische Methode in dieser Hinsicht keine sicheren Schlüsse erlaubt.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.





Lisbeth Krause delin.

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

ZWÖLFTER BAND. DRITTES HEFT.
(SCHLUSS DES BANDES.)
MIT 12 TAFELN, 3 ABBILDUNGEN UND 11 CURVEN IM TEXT.

BERLIN 1913.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Ausgegeben am 22. Februar 1913.

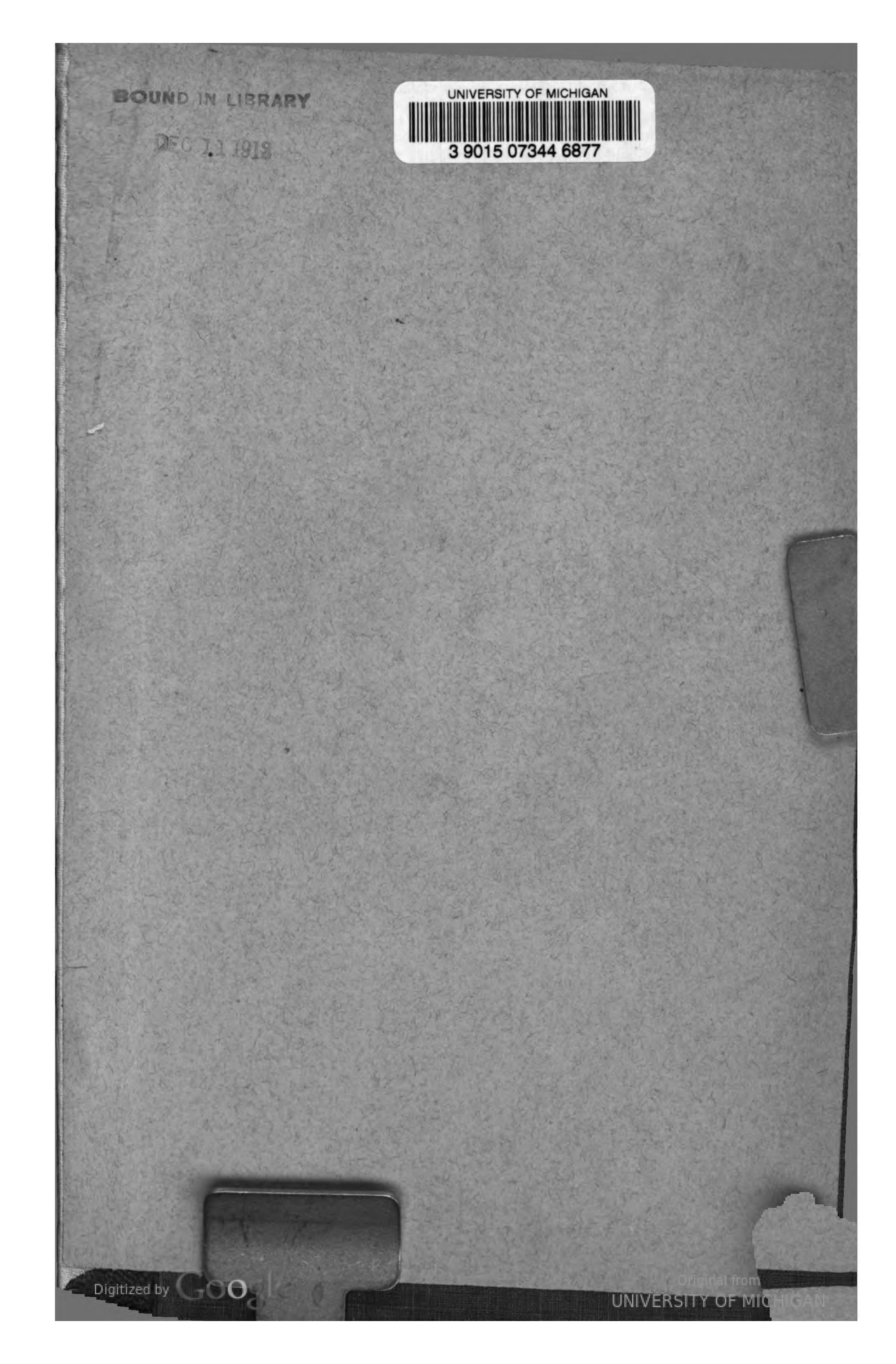


Inhalt.

Einsendungen für die **Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie** werden an Herrn Geh. Med.-Rath Prof. Dr. F. Kraus in Berlin NW., Brücken-Allee 7, oder an Herrn Prof. Dr. Theodor Brugsch in Berlin W., Haberlandstrasse 3, direct oder an die Verlagsbuchhandlung erbeten.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.




BOUND IN LIBRARY
DEC 11 1918
UNIVERSITY OF MICHIGAN
3 9015 07344 6877